

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

ADRIANA SCOTTI DA SILVA COLOMBELI

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE INTERFERÊNCIA
ANALÍTICA DE FÁRMACOS NA ANÁLISE QUÍMICA
DO EXAME DE URINA**

FLORIANÓPOLIS

2006

ADRIANA SCOTTI DA SILVA COLOMBELI

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE
INTERFERÊNCIA ANALÍTICA DE FÁRMACOS NA
ANÁLISE QUÍMICA DO EXAME DE URINA**

Dissertação de mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Farmácia da Universidade Federal de
Santa Catarina - UFSC – como
requisito final para a obtenção do Grau
de Mestre em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Miriam de
Barcellos Falkenberg.

FLORIANÓPOLIS

2006

SUMÁRIO

RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xii
LISTA DE FIGURAS.....	xiv
LISTA DE TABELAS.....	xv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xxi
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	5
1.1.1 Aspectos gerais de urinálise.....	5
1.1.2 Interferência de fármacos em exames laboratoriais.....	10
1.1.3 Interferência de fármacos em urinálise.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo Geral.....	16
2.2 Objetivos Específicos.....	16
3 MATERIAIS.....	17
3.1 Fármacos.....	18
3.2. Reagentes e Equipamentos.....	18
3.3. Outros reagentes.....	19
3.4. Material biológico.....	19
4 METODOLOGIA.....	20
4.1 Seleção dos fármacos.....	21
4.2 Solubilidade dos fármacos.....	21
4.3 Padronização dos controles.....	23
4.4 Cálculo das concentrações de teste.....	23
4.5 Avaliação do potencial de interferência.....	24
4.6 Análise estatística.....	25

4.7 Testes confirmatórios (pH e densidade).....	25
5 RESULTADOS.....	26
5.1 Seleção dos fármacos.....	27
5.2 Fármacos que não apresentaram interferências estatisticamente significantes.....	31
5.3 Fármacos que apresentaram interferências estatisticamente significantes.....	31
5.3.1 Amantadina (Cloridrato).....	32
5.3.2 Atropina (Sulfato).....	35
5.3.3 Captopril.....	37
5.3.4 Carbonato de lítio.....	43
5.3.5 Cefalexina.....	47
5.3.6 Cimetidina.....	48
5.3.7 Ciprofloxacino (Cloridrato).....	52
5.3.8 Cloroquina (Difosfato).....	55
5.3.9 Efedrina (Cloridrato).....	60
5.3.10 Metformina (Cloridrato).....	62
5.3.11 Metoclopramida (Cloridrato).....	65
5.3.12 Quinina (Sulfato).....	68
5.3.13 Ranitidina (Cloridrato).....	74
5.3.14 Tetraciclina (Cloridrato).....	77
5.4 Testes confirmatórios dos parâmetros densidade e pH por meio de diferentes metodologias.....	81
5.4.1 Comparação com o controle positivo fraco.....	82
5.4.2 Comparação com o controle negativo.....	83
6 DISCUSSÃO.....	87
6.1 Cetonas.....	88

6.1.1 Captopril.....	89
6.2 Densidade.....	92
6.3 Glicose.....	98
6.3.1 Captopril.....	100
6.3.2 Cloridrato de ciprofloxacino.....	101
6.3.2.1. Interferências fisiológicas relatadas.....	101
6.3.2.2. Interferência analítica.....	103
6.3.3 Difosfato de cloroquina.....	104
6.3.4 Fármacos não interferentes na determinação urinária de glicose....	105
6.4 Hemoglobina.....	107
6.4.1 Captopril.....	109
6.4.2 Cimetidina.....	110
6.4.3 Cloroquina (Difosfato) e Quinina (Sulfato).....	112
6.4.4 Cloridrato de tetraciclina.....	115
6.5 pH.....	116
6.6 Proteína.....	118
6.6.1 Ciprofloxacino.....	120
6.6.2 Cloroquina e Quinina.....	121
6.7 Parâmetros nos quais não foram detectadas interferências.....	123
6.7.1 Bilirrubina.....	124
6.7.2 Leucócitos (esterase).....	125
6.7.3 Nitrito.....	126
6.7.4 Urobilinogênio.....	127
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	128
8 CONCLUSÕES.....	134

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	137
10 ANEXOS.....	153

O exame de urina proporciona informações sobre patologias renais e do trato urinário, bem como sobre algumas moléstias extra-renais. Pela sua simplicidade, baixo custo e facilidade na obtenção da amostra para análise, é considerado exame de rotina. Fármacos podem alterar exames laboratoriais por meio de mecanismos farmacológicos, físicos, químicos e metabólicos. O objetivo deste trabalho foi avaliar o potencial de interferência analítica de 24 fármacos no exame químico da urina. A análise de todos os parâmetros da fita reativa (Multistix® 10 SG Bayer) foi realizada comparando-se os resultados de urinas controles (sem o fármaco) e urinas às quais foram adicionados os fármacos. A metodologia baseou-se em um protocolo adotado internacionalmente para estudos da interferência analítica. Foi realizada a avaliação do potencial de interferência em concentrações consideradas supraterapêuticas, terapêuticas e subterapêuticas, estimadas com base na dose e em dados farmacocinéticos. Não foram detectadas interferências nas concentrações testadas para aciclovir, amoxicilina, atenolol, diclofenaco potássico, lisinopril, tartarato de metoprolol, metronidazol, ofloxacino, piracetam e zidovudina. No parâmetro *cetona*, foi verificada interferência falso-positiva para o captopril, em concentrações supraterapêutica e terapêutica. O carbonato de lítio apresentou interferência falso-negativa para o parâmetro *densidade*, no qual captopril, cefalexina, cimetidina, difosfato de cloroquina, bem como os cloridratos de amantadina, ciprofloxacino, efedrina, metformina, metoclopramida, ranitidina e tetraciclina, além dos sulfatos de atropina e quinina, provocaram interferência falso-positiva nas concentrações testadas. No parâmetro *glicose* houve interferências falso-negativas dos fármacos captopril, cloridrato de ciprofloxacino e difosfato de cloroquina na concentração supraterapêutica. Os fármacos captopril, cimetidina e cloridrato de tetraciclina promoveram interferência falso-negativa no parâmetro *hemoglobina*, em concentração supraterapêutica; o difosfato de cloroquina interferiu também em concentração terapêutica e o sulfato de quinina nas três concentrações testadas. O *pH* sofreu interferências positivas na concentração terapêutica do carbonato de lítio e na supraterapêutica da cimetidina, enquanto os cloridratos de ciprofloxacino e tetraciclina, bem como o sulfato de quinina, acidificaram a urina. No parâmetro *proteína*, o cloridrato de ciprofloxacino e o sulfato de quinina apresentaram interferência falso-positiva só na concentração supraterapêutica, enquanto o difosfato de cloroquina interferiu também na concentração terapêutica. Não foram observadas interferências positivas nos parâmetros *bilirrubina*, *urobilinogênio* e *esterase de leucócitos*. No parâmetro *nitrito*, nenhuma interferência foi observada. Algumas das interferências analíticas encontradas estão sendo relatadas pela primeira vez, demonstrando a necessidade de mais estudos nesta área. A qualidade das informações do fabricante do produto utilizado foi considerada inadequada, recomendando-se maior cuidado na sua elaboração.

Palavras-chave: interferência analítica, exame químico de urina, fármacos.

ABSTRACT

The urinalysis provides information about renal and urinary diseases, as well as about some extra-renal diseases. Due to its simplicity and low cost, it is considered a routine examination. Drugs can modify laboratorial results through pharmacological, physical and chemical mechanisms. The objective of this study was to evaluate the potential of analytical interference of 24 drugs in the chemical examination of urine. The analysis of reagent strips' parameters with Multistix® 10 SG Bayer was done comparing the results of control urines (drug free) and drugs supplemented urines. The methodology was based on an internationally adopted protocol for studies of analytical interferences. The evaluation of interference potencial was done in suprathrapeutical, therapeutical and subtherapeutical concentrations, which were estimated based on dose and pharmacokinetical data. Interferences were not detected in the tested concentrations to acyclovir, amoxicillin, atenolol, potassic diclofenac, lisinopril, metoprolol tartarate, metronidazole, ofloxacin, piracetam and zidovudine. The parameter ketone showed false-positive interference for captopril in suprathrapeutical and therapeutical concentrations. Urine supplemented with lithium carbonate presented false-negative interference in the parameter density. In this parameter captopril, cefalexin, cimetidine, chloroquine difosfate, as well as the hydrochloride salts of amantadine, ciprofloxacin, ephedrin, metformin, metoclopramide, ranitidin and tetracycline, beyond atropine sulfate and quinine sulfate provoked false-positive interference in the tested concentrations. There were false-negative interferences for glucose in urines containing captopril, ciprofloxacin hydrochloride and chloroquine diphosphate in suprathrapeutical concentrations. Captopril, cimetidine and tetracycline hydrochlorides promoted false-negative interference in hemoglobin, in suprathrapeutical concentrations; chloroquine diphosphate also interfered in therapeutical concentration and quinine sulphate in all the three tested concentrations. Urines spiked with lithium carbonate (therapeutical) and cimetidine (suprathrapeutical) presented positive interferences in pH; ciprofloxacin and tetracycline hydrochlorides, as well quinine sulfate diminished urinary pH. In the parameter protein, ciprofloxacin hydrochloride and quinine sulfate presented false-positive interference only in the suprathrapeutical concentration, while chloroquine difosfate also interfered in therapeutical concentration. Positive interferences were not observed in bilirubin, urobilinogen and leukocytes esterase. No interference was observed to nitrite. Some of these analytical interferences are being described for the first time, what showed up the necessity of more studies in this field.

Key words: analytical interference, chemical examination of urine, drugs.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Pintura de um médico examinando amostra de urina, em meio a livros e vidrarias de laboratório.....	7
FIGURA 2. Estrutura química da amantadina.....	32
FIGURA 3. Estrutura química da atropina.....	36
FIGURA 4. Estrutura química do captopril.....	38
FIGURA 5. Estrutura química da cefalexina.....	47
FIGURA 6. Estrutura química da cimetidina.....	49
FIGURA 7. Estrutura química do ciprofloxacino.....	53
FIGURA 8. Estrutura química da cloroquina.....	56
FIGURA 9. Estrutura química da efedrina.....	60
FIGURA 10. Estrutura química da metformina.....	62
FIGURA 11. Estrutura química da metoclopramida.....	65
FIGURA 12. Estrutura química da quinina.....	69
FIGURA 13. Estrutura química da ranitidina.....	75
FIGURA 14. Estrutura química da tetraciclina.....	78
FIGURA 15. Interferência falso-positiva na urina suplementada com captopril, comparada com o controle positivo fraco.....	89
FIGURA 16. Diagrama da prova de densidade com tira reativa.....	95
FIGURA 17. Estruturas químicas de ciprofloxacino, ofloxacino e quinina.....	102
FIGURA 18. Estruturas químicas de tolazamida, gliclazida e metformina.....	106

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Relação de fornecedores dos fármacos estudados.....	18
TABELA 2. Solubilidade dos fármacos testados.....	22
TABELA 3. Termos descritivos de solubilidade utilizados nas Farmacopéias Brasileira IV e Portuguesa VII.....	22
TABELA 4. Especificação dos parâmetros utilizados nos controles para avaliação da interferência dos fármacos.....	23
TABELA 5. Doses terapêuticas e dados de farmacocinética dos fármacos estudados, pertencentes a categorias terapêuticas diversas.....	27
TABELA 6. Doses terapêuticas e dados de farmacocinética dos fármacos estudados pertencentes, às classes de antibióticos, antivirais e antiparasitários.....	28
TABELA 7. Doses terapêuticas e dados de farmacocinética dos fármacos cardiovasculares ou com ação no Sistema Nervoso Central.....	29
TABELA 8. Termos descritivos ou intervalos de leitura constantes na bula da tira utilizada para os diferentes parâmetros.....	30
TABELA 9. Fármacos que não apresentaram interferências estatisticamente significantes em quaisquer dos parâmetros avaliados.....	31
TABELA 10. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de amantadina em concentração supraterapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	33
TABELA 11. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de amantadina em concentração supraterapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	34
TABELA 12. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de amantadina em concentração supraterapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.....	35

TABELA 13. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de atropina em concentração supraterapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	37
TABELA 14. Resultados do exame químico da urina suplementada com captopril em concentração supraterapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	39
TABELA 15. Resultados do exame químico da urina suplementada com captopril em concentração terapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	39
TABELA 16. Resultados do exame químico da urina suplementada com captopril em concentração supraterapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	40
TABELA 17. Resultados do exame químico da urina suplementada com captopril em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	41
TABELA 18. Resultados do exame químico da urina suplementada com captopril em concentração supraterapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.....	42
TABELA 19. Resultados do exame químico da urina suplementada com captopril em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.....	42
TABELA 20. Resultados do exame químico da urina suplementada com carbonato de lítio em concentração terapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	44
TABELA 21. Resultados do exame químico da urina suplementada com carbonato de lítio em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	45
TABELA 22. Resultados do exame químico da urina suplementada com carbonato de lítio em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.....	46
TABELA 23. Resultados do exame químico da urina suplementada com cefalexina em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	48

TABELA 24. Resultados do exame químico da urina suplementada com cimetidina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	50
TABELA 25. Resultados do exame químico da urina suplementada com cimetidina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	51
TABELA 26. Resultados do exame químico da urina suplementada com cimetidina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.....	52
TABELA 27. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de ciprofloxacino em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	54
TABELA 28. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de ciprofloxacino em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	55
TABELA 29. Resultados do exame químico da urina suplementada com difosfato de cloroquina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	57
TABELA 30. Resultados do exame químico da urina suplementada com difosfato de cloroquina em concentração terapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	58
TABELA 31. Resultados do exame químico da urina suplementada com difosfato de cloroquina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	59
TABELA 32. Resultados do exame químico da urina suplementada com difosfato de cloroquina em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	59
TABELA 33. Resultados do exame químico da urina suplementada com efedrina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	61

TABELA 34. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de metformina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	63
TABELA 35. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de metformina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	64
TABELA 36. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de metoclopramida em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	66
TABELA 37. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de metoclopramida em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	67
TABELA 38. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de metoclopramida em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.....	68
TABELA 39. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de quinina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	70
TABELA 40. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de quinina em concentração terapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	70
TABELA 41. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de quinina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	71
TABELA 42. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de quinina em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	72

TABELA 43. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de quinina em concentração subterapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	72
TABELA 44. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de quinina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.....	73
TABELA 45. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de quinina em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.....	74
TABELA 46. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de ranitidina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	76
TABELA 47. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de ranitidina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	77
TABELA 48. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de tetraciclina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.....	79
TABELA 49. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de tetraciclina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.....	80
TABELA 50. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de tetraciclina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.....	81
TABELA 51. Testes confirmatórios de pH e densidade, utilizando a tira reativa e outras metodologias: comparação com o controle positivo fraco.....	82
TABELA 52. Testes confirmatórios de pH e densidade, utilizando diferentes metodologias: comparação com o controle negativo.....	84

TABELA 53. Fármacos que apresentaram interferências no parâmetro densidade.....	93
TABELA 54. Fármacos que apresentaram interferências no parâmetro glicose.....	99
TABELA 55. Fármacos que apresentaram interferências no parâmetro hemoglobina.....	109
TABELA 56. Fármacos que apresentaram interferências no parâmetro pH.....	117
TABELA 57. Fármacos que apresentaram interferências no parâmetro proteína.....	120

LISTA DE ABREVIATURAS

B: Biodisponibilidade

Bil: bilirrubina

Cet: cetona

C_{ut}: concentração urinária terapêutica

Eu: excreção urinária na forma inalterada

Gli: glicose

Hb: hemoglobina

Leuco: leucócitos

Prot: proteína

Subterap: subterapêutica

Supraterap: supraterapêutica

Terap: terapêutica

Uro: urobilinogênio

v: vestígios

VR: valores de referência

1 INTRODUÇÃO

O laboratório clínico desempenha papel importante na medicina moderna e dispõe de admirável quantidade de métodos laboratoriais, apresentando cada um deles sua utilidade específica e dificuldades intrínsecas, bem como suas vantagens e desvantagens (RAVEL, 1997). O exame de urina proporciona ao clínico informações precisas sobre patologias renais e do trato urinário, bem como sobre algumas moléstias extra-renais. Além disso, permite uma avaliação da função renal e fornece indícios sobre a etiologia da disfunção. Pela sua simplicidade, baixo custo e pela facilidade na obtenção da amostra para análise, é considerado exame de rotina (LAMMERS et al., 2001; LIMA et al., 2001; RAVEL, 1997).

A análise dos constituintes bioquímicos da urina é feita atualmente por meio de tiras reagentes, objetivando tornar a determinação de elementos da urina mais rápida, simples e econômica (LIMA et al., 2001; TREITINGER et al., 1999). As tiras reativas de urina constituem um meio simples e rápido de realizar dez ou mais análises bioquímicas clinicamente importantes, como pH, proteínas, glicose, cetonas, hemoglobina, bilirrubina, urobilinogênio, nitrito, densidade e esterase de leucócitos (STRASINGER, 1996). Dispõe-se atualmente no mercado de instrumentos que executam a leitura das fitas reagentes, melhorando assim o grau de precisão ao eliminar parte do elemento subjetivo inerente à leitura das mudanças de cor pelo olho humano (RAVEL, 1997).

Com a crescente sofisticação e automação das pesquisas nos últimos anos, a urinálise é considerada um dos mais valiosos exames de laboratório clínico, segundo alguns autores (LIMA et al., 2001). Instrumentos automatizados que podem examinar partículas e células urinárias têm reduzido a necessidade da microscopia manual (WAH et al., 2005). Existem atualmente no mercado citômetros de fluxo (como, por exemplo, da marca Sysmex, modelo UF-100), que fazem a análise quantitativa de células e partículas presentes na urina, e muitos estudos estão sendo feitos para avaliar sua eficácia (BEN-EZRA et al., 1998; LANGLOIS, 1999). Um outro aparelho automatizado para leitura de sedimentos urinários atualmente disponível é o aparelho da marca Iris

Diagnostics, modelo Iris iQ200, que utiliza imagem digital e um *software* de reconhecimento de partículas para classificar partículas urinárias. Alguns estudos têm sido realizados para avaliar seu desempenho (LAMCHIAGDHASE et al., 2005; WAH et al., 2005).

A meta do laboratório clínico é produzir resultados exatos e precisos. Componentes endógenos e/ou exógenos presentes em fluidos biológicos podem interferir na exata determinação de um analito. Kroll e Elin (1994) definem interferência como “o efeito da substância presente na amostra que altera o valor correto do resultado, usualmente expresso como concentração ou atividade para um analito”.

A ação ou o efeito de medicamentos sobre os testes laboratoriais pode ocorrer por meio de mecanismos analíticos (*in vitro*) ou biológicos (*in vivo*) (GALTEAU e SIEST, 1984; HENRY, 1999). Segundo Bonini e colaboradores (2002), a literatura sobre erros laboratoriais é escassa, mas foi possível verificar que uma grande parcela destes erros ocorre nas fases pré ou pós-analíticas, evidenciando assim a importância da etapa pré-analítica na incidência dos erros laboratoriais.

A literatura reporta inúmeros fármacos que causam efeitos em testes laboratoriais (LETELLIER e DESJARLAIS, 1985; NANJI et al., 1987; SHER, 1982; TADANO, et al., 1978). Fármacos e xenobióticos podem afetar resultados de exames laboratoriais por interferir com seus sistemas analíticos, ou por influenciar seus constituintes endógenos. Estes efeitos de fármacos sobre os testes laboratoriais podem ser classificados como: puramente analíticos, quando o fármaco e/ou seu metabólitos poderiam influenciar a análise de um componente em algum estágio do processo analítico; ou biológico, quando o fármaco e/ou seus metabólitos poderiam ser responsáveis pela modificação de um componente biológico, por meio de um mecanismo fisiológico, farmacológico ou toxicológico (SIEST et al., 1983).

Fármacos podem alterar exames laboratoriais por meio de uma variedade de mecanismos farmacológicos, físicos, químicos e metabólicos. Assim, tanto o médico,

quanto o bioquímico devem estar cientes da potencial influência dos fármacos nos resultados de exames laboratoriais (SHER, 1982). Devido à grande preocupação em compilar informações sobre o assunto, periodicamente vêm sendo publicados relatos de avaliações de interferência analítica ou fisiológica de fármacos nos diversos exames laboratoriais (YOUNG, 1995; YOUNG, 1997; YOUNG, 2000).

Em exames de urina, boa parte dos estudos de interferência relaciona-se com a pesquisa de drogas de abuso (LINDER e VALDES, 1994; ROLLINS et al., 1990) ou hormônios, havendo relativamente poucos estudos de interferência em fitas de urinálise. O emprego de técnicas mais sofisticadas também tem sido uma maneira de eliminar estas interferências, como, por exemplo, o que ocorre nas determinações urinárias de catecolaminas e cortisol por cromatografia líquida de alta eficiência (KUSHNIR et al., 2002; TAYLOR et al., 2002).

Devido à importância de tais efeitos interferentes sobre os testes laboratoriais, já existem pesquisas com sistema de suporte *online*, usando um lembrete do efeito fármaco-laboratorial, cuja função é emitir avisos individuais quando, por exemplo, o paciente estiver tomando uma medicação que afeta potencialmente os testes solicitados. Os efeitos são descritos em termos de sua natureza (efeito analítico, biológico ou mecanismo desconhecido), via de administração do fármaco, direção e intensidade do efeito, nível de documentação, sexo e idade do paciente, tempo para manifestação do efeito após começar a medicação, duração do efeito após ter cessado a medicação e significância clínica do efeito. Verificou-se que um sistema *online* de lembretes seria útil na demonstração dos potenciais efeitos de fármacos sobre resultados de testes laboratoriais (KILAJÄRVI et al., 2000). Outros autores também citam este tipo de base de dados para suporte laboratorial (SIEST et al., 1983) .

Com base na importância de análises bioquímicas urinárias, bastante solicitadas e com grande utilidade clínica, bem como na escassez de dados existentes na literatura sobre a interferência analítica em exames de urina, propusemo-nos a avaliar possíveis interferências de fármacos no exame químico de urina.

1.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1.1 Aspectos gerais de urinálise

A análise da urina foi o começo da medicina laboratorial. Foram encontradas referências ao estudo da urina nos desenhos dos homens das cavernas e nos hieróglifos egípcios, como o papiro cirúrgico de Edwin Smith, cujos quadros representavam os médicos da antigüidade examinando um frasco de urina. Embora não contassem com métodos sofisticados de exame, eram capazes de obter informações diagnósticas de observações básicas, como cor, turvação, odor, volume, viscosidade e até mesmo a presença de açúcar em certas amostras, por observar a aproximação de formigas e outros insetos na urina de alguns pacientes (BOLODEOKU e DONALDSON, 1996; STRASINGER, 1996).

Muitos nomes conhecidos da medicina estão ligados ao estudo da urina, inclusive Hipócrates (460-370 a.C.), que escreveu sobre “uroscopia”. Na obra “Dance of Death” de Lübeck, original de 1463, destruída durante a Segunda Guerra Mundial, o médico é facilmente identificado analisando um frasco de urina (VOSWINCKEL, 2000). Outra obra sobre o mesmo tema, de autor não identificado, é representada na Figura 1. Métodos químicos foram aplicados por Paracelsus (1493-1541), que inventou uma garrafa especial para uso na destilação da urina (McBRIDE, 1998). Em decorrência do aumento do conhecimento científico-tecnológico observado no século XX, a realização do exame de urina evoluiu, tornando-se a ciência plena, denominada urinálise (STRASINGER, 1996). A busca pelo conhecimento a respeito da composição da urina é uma das verdadeiras origens do laboratório clínico, bem como da química clínica e microbiologia. Mais de cem anos depois da introdução de testes químicos qualitativos juntamente com a análise microscópica de sais urinários, cristais e outros constituintes, a urinálise é desafiada por novas necessidades médicas, bem como pela necessidade de desenvolvimento de técnicas e avanços no conhecimento científico (GUDER et al., 2000).

Usualmente a análise dos constituintes bioquímicos da urina é feita por meio de tiras reagentes. Há uma grande variedade de tiras reagentes para testes na urina. A diferença depende da razão da análise. Um exemplo é a tira para pacientes diabéticos, em que são medidos níveis de glicose ou cetona ou ambos na urina (WILSON, 2005). A tira reagente utilizada no trabalho (Multistix® 10 SG) mede a densidade e o pH urinário e avalia a presença de glicose, proteína, cetona, hemoglobina, bilirrubina, urobilinogênio, leucócitos e nitrito.

A detecção qualitativa de *bilirrubina* na urina provou ser um teste útil no diagnóstico diferencial das icterícias. Como a bilirrubina conjugada é excretada na urina, o teste urinário pode demonstrar se um paciente com hiperbilirrubinemia tem concentrações aumentadas de bilirrubina conjugada (BALISTRERI e REJ, 1998). As tiras reativas para detecção de bilirrubinúria geralmente baseiam-se na reação de diazotação. A bilirrubina combina-se com um sal de diazônio derivado de 2,4-dicloro-anilina ou 2,6-dicloro-benzeno em meio ácido, produzindo cores que variam do bronze ou rosado ao violeta (HENRY, 1999; McBRIDE, 1998).

Durante um jejum prolongado ou quando o metabolismo glicídico está gravemente prejudicado, como no *Diabetes mellitus* descontrolado, a mobilização excessiva de ácidos graxos e o excesso de sua degradação por β -oxidação no fígado provocam um excesso de acetil-CoA, desviada para uma via alternativa, formando os ácidos acetoacético e β -hidroxibutírico e acetona, três compostos conhecidos coletivamente como corpos cetônicos. A produção excessiva de corpos cetônicos resulta em uma condição fisiológica denominada cetose (SACKS, 1998).

Para detecção de *cetona* (ácido acetoacético), utiliza-se como reagente o nitroprussiato de sódio, que reage com o ácido acetoacético em meio alcalino produzindo cor púrpura. Os corpos cetônicos aparecem na urina em quantidade patológica quando as gorduras não são totalmente oxidadas no organismo, seja por deficiência de glicogênio (diabetes, jejum prolongado, doenças agudas ou crônicas do fígado), seja por excesso de gordura na alimentação ou em condições especiais

(vômitos acetonêmicos da infância). A pesquisa de cetonúria é de grande importância nos diabéticos tratados com hipoglicemiantes orais, uma vez que sua presença indica acidose, impondo, assim, o uso de insulina (LIMA et al., 2001).



Figura 1. Pintura de um médico examinando amostra de urina, em meio a livros e vidrarias de laboratório.

Fonte: Bolodeoku e Donaldson, 1996.

A concentração urinária depende da presença de pequenas (eletrólitos, uréia, ácido úrico) e grandes partículas (proteína, glicose, contraste radiográfico) por unidade de volume da urina. A concentração de solutos na urina pode ser feita por medida da densidade ou osmolaridade (ROESSINGH et al., 2001). A *densidade* da urina é definida como a razão do peso de dado volume de urina pelo mesmo volume de água destilada (GOUNDEN e NEWALL, 1983). A avaliação da densidade urinária baseia-se numa alteração na constante de dissociação do polieletrólito, que se ioniza proporcionalmente à quantidade de íons em solução, produzindo íons hidrogênio que provocam uma

queda no pH, detectada pelo indicador azul de bromotimol. À medida que a densidade aumenta, o azul de bromotimol muda do verde-azulado para verde e, finalmente, para amarelo-esverdeado (STRASINGER, 1996).

Glicosúria ou glucosúria é a presença de *glicose* na urina e pode estar associada com condições pré-renais que causam hiperglicemia ou a condições renais de absorção tubular defeituosa de glicose (McBRIDE, 1998). A detecção de glicose é feita por meio de uma mistura de glicose-oxidase, peroxidase, cromogênio e tampão para produzir uma reação enzimática seqüencial dupla. Na primeira etapa, a glicose-oxidase catalisa a reação entre a glicose e o ar do meio ambiente para produzir ácido glicônico e peróxido. Em seguida, a peroxidase catalisa a reação entre o peróxido e o cromogênio para formar um complexo oxidado colorido que revela a presença de glicose (SACKS, 1998; STRASINGER, 1996).

O sangue pode estar presente na urina na forma de hemácias íntegras (hematúria) ou de hemoglobina (hemoglobinúria) que provém da hemólise das hemácias (ARGERI e LOPARDO, 1993). As análises químicas para detecção de *hemoglobina* utilizam a atividade da pseudoperoxidase da hemoglobina para catalisar uma reação entre o peróxido de hidrogênio e o cromogênio (tetrametilbenzidina), produzindo cromogênio oxidado, de coloração azul (STRASINGER, 1996).

O teste de *esterase de leucócitos* é uma medida indireta de piúria (presença de leucócitos na urina), provavelmente atraídos pela invasão de microrganismos no trato urinário (LYON et al., 2003; SEMENIUK e CHURCH, 1999). Na detecção de leucócitos, ocorre uma reação química enzimática que utiliza as esterases presentes nos granulócitos para hidrolisar o éster do ácido indoxilcarbônico e produzir indoxila que reage com o sal de diazônio e dá origem à cor púrpura (STRASINGER, 1996).

Os microrganismos envolvidos em infecções do trato urinário (ITU) são usualmente bacilos gram-negativos presentes na flora normal do trato intestinal. O agente causador mais comum de ITU é *E. coli* e, menos comumente, espécies de

Proteus, *Enterobacter* e *Klebsiella* (McBRIDE, 1998). O fundamento bioquímico da prova do *nitrito* é a capacidade que certas bactérias têm de reduzir o nitrato, constituinte normal da urina, e convertê-lo em nitrito, que normalmente não aparece na urina. Em pH ácido, nitritos, se presentes, reagem com uma amina aromática (ácido *p*-arsanílico ou sulfanilamida), formando um sal de diazônio que, em seguida, reage com 3-hidroxi-1,2,3,4-tetraidrobenzil-(H)-quinolina e produz coloração rosa (HENRY, 1999).

Exames laboratoriais solicitados em caso de suspeita de infecção do trato urinário envolvem, por exemplo, a detecção de bactérias e/ou leucócitos por tiras reagentes de urina, exame microscópico da urina ou sedimento urinário ou cultura de urina. O desenvolvimento de cor na área de esterase de leucócitos indica a presença de leucócitos na urina, presumivelmente atraídos pela invasão de microrganismos no trato urinário. Uma coloração na área reagente de nitrito sugere a presença de bactérias, capazes de reduzir nitrato a nitrito. Lyon e colaboradores (2003) determinaram como 58% a sensibilidade da esterase de leucócitos em prever a quantidade de leucócitos no sedimento urinário, mas também observam uma correlação fraca, porém estatisticamente significativa, entre a densidade e resultados na esterase de leucócitos.

Pulmões e rins são os principais reguladores do equilíbrio ácido-básico do organismo. Embora um indivíduo sadio geralmente produza a primeira urina da manhã com *pH* ligeiramente ácido, entre 5,0 e 6,0, o pH normal das outras amostras do dia pode variar de 4,5 a 8,0. Conseqüentemente, segundo Strasinger (1996), não existem valores normais para o pH urinário, e esse fato deve ser considerado em conjunto com outras informações do paciente, tais como: valor do equilíbrio ácido-básico do sangue, função renal do paciente, presença de ITU, ingestão de alimentos e tempo transcorrido da coleta. O pH urinário é medido em variações de unidade entre 5 e 9, usando um sistema de indicador duplo do vermelho de metila e o azul de bromotimol. O vermelho de metila é ativo na faixa de 4,4 a 6,2, produzindo uma mudança do vermelho para o amarelo; o azul de bromotimol passa de amarelo para azul e a faixa de ação situa-se entre 6,0 e 7,6 (HARTKE e MUTSCHLER, 1987).

Proteínas urinárias estão normalmente presentes na urina em quantidade escassa, aproximadamente até cerca de 150 mg/24 horas ou 10 mg/dL, dependendo do volume da urina. Proteinúria é freqüentemente encontrada em casos de doença renal (ARGERI e LOPARDO, 1993). A análise de proteinúria com tiras reativas utiliza o princípio do “erro protéico dos indicadores”. Contrariando a crença geral de que os indicadores produzem determinadas cores em resposta a determinados níveis de pH, certos indicadores mudam de cor devido à presença ou à ausência de proteínas, embora o pH do meio permaneça constante (SILVERMAN e CHRISTENSON, 1998; STRASINGER, 1996). Em determinado pH, alguns indicadores conferem colorações diversas, dependendo da presença de proteína na solução testada (LIMA et al., 2001).

Qualquer processo que conduza a concentrações aumentadas de *urobilinogênio* no tubo digestivo resulta em aumento da quantidade de urobilinogênio excretado na urina. Sempre que a obstrução biliar se torna mais completa, a excreção urinária de urobilinogênio diminui, devido a uma saída muito limitada de bilirrubina para o intestino e à velocidade extremamente baixa na produção de urobilinogênio (BALISTRERI e REJ, 1998). A detecção de urobilinogênio na urina por meio de tiras reativas pode ser feita com o reagente de Ehrlich (*p*-dimetilaminobenzaldeído), produzindo colorações marrom-avermelhadas (LIMA et al., 2001).

1.1.2 Interferência de fármacos em exames laboratoriais

Médicos, analistas clínicos, farmacologistas e certamente todos aqueles que trabalham no campo da patologia estão tornando-se cada vez mais cientes dos efeitos de fármacos em testes laboratoriais. Tais efeitos podem, todavia, passar despercebidos, uma vez que testes laboratoriais são freqüentemente solicitados sem a informação sobre tratamento farmacológico concomitante (SIEST et al., 1983).

Os fármacos podem afetar testes laboratoriais por dois mecanismos básicos: 1) interferência fisiológica ou farmacológica e 2) interferência química (SHER, 1982). Estudos de interferência de fármacos são necessários e são parte integral da avaliação

de métodos e instrumentos. Muitas centenas de fármacos são usados clinicamente e suas concentrações sanguíneas e urinárias variam de acordo com o uso clínico, bem como com condições patológicas e fisiológicas (SONNTAG e SCHOLER, 2001).

Em um estudo realizado na Espanha, foram verificadas interferências negativas, estatisticamente significantes, nas determinações de creatina quinase, lactato desidrogenase, ácido úrico, triglicerídeos, entre outros, depois da administração i.v. de 2 g de dipirona, quando dosados em dois aparelhos de automação bioquímica (Kodak Ektachem e Hitachi 700). A mesma amostra de sangue apresentou resultados diferentes entre os aparelhos. Já em relação à creatinina, esta permaneceu indetectável na amostra quando realizada por método enzimático (Kodak Ektachem) e teve interferência pelo método de Jaffé no outro analisador (Hitachi 700). Isto evidencia que a interferência dos fármacos depende também de aspectos relacionados diretamente ao método. Os autores recomendam que, devido à dipirona afetar a análise dos analitos por até 180 minutos após a administração do fármaco, a coleta das amostras seja realizada no mínimo 6 horas após a administração da injeção i.v. (GASCON et al., 1993).

Em outro estudo em que se avaliaram 20 fármacos, usando sete instrumentos diferentes, observaram-se 81 interferências significantes, sendo que 72 delas poderiam ser classificadas em seis categorias de efeitos analíticos de fármacos: 1) o fármaco pode reagir com o reagente para produzir um cromóforo (por exemplo, a cefoxitina interfere na determinação de creatinina), 2) o fármaco tem propriedade química similar à substância medida (ex. paracetamol e ácido úrico, em metodologias baseadas no poder de redução do ácido úrico), 3) o fármaco é absorvido no mesmo comprimento de onda do parâmetro medido (ex. metrotexato interfere com metodologias baseadas na absorbância entre 340-410 nm), 4) o fármaco inibe uma enzima (ex. teofilina inibe a atividade da fosfatase alcalina), 5) o fármaco ativa uma enzima (ex. efeito da cisteína nas determinações da creatina quinase), e 6) o fármaco quela um ativador enzimático ou cofator (ex. a cisteína, por quelar íons magnésio, diminui a atividade da fosfatase alcalina). As outras 9 interferências encontradas ainda não foram classificadas.

Concluiu-se que a presença de interferência analítica de um fármaco com uma metodologia em particular, em um aparelho, não terá necessariamente o mesmo efeito em outro aparelho, embora reagentes da mesma natureza tenham sido utilizados (LETTELLIER e DESJARLAIS, 1985).

Sher (1982), em um artigo de revisão sobre interferências de fármacos em testes laboratoriais, mostra que os efeitos de contraceptivos orais, utilizados por uma grande quantidade de mulheres, são basicamente farmacológicos, causando uma verdadeira mudança na concentração da substância medida: apresentaram alterações nas determinações de proteínas séricas, com um aumento de 180% na concentração de ceruloplasmina. Alterações nas concentrações hormonais também ocorreram, como por exemplo, grande aumento das concentrações de cortisol sérico.

A avaliação de fármacos com uso freqüente pela população também foi realizada anos atrás, em um estudo com regime terapêutico envolvendo a ingestão de 10 comprimidos diários de 325 mg de ácido acetilsalicílico por três dias ou 8 comprimidos por cinco dias. O soro foi coletado antes e depois da terapia farmacológica. Notou-se uma diminuição na concentração de proteínas totais, cálcio, colesterol, ácido úrico e bilirrubina durante o tratamento, voltando a valores normais após o término da terapia (ROUTH e PAUL, 1976).

O falso aumento nas determinações de creatinina de pacientes que fazem uso de antibióticos da classe das cefalosporinas constitui um exemplo clássico de interferência analítica detectado há anos (LETTELLIER e DESJARLAIS, 1985; NANJI et al., 1987; SWAIN e BRIGGS, 1977). Desde então, tem-se tentado, por meio de alterações na metodologia analítica, melhorar a especificidade das determinações, minimizando possíveis interferências (FOSSATI et al., 1994; WEBER e VAN ZANTEM, 1991). Estudos neste sentido têm sido realizados também com fármacos de diversas classes (FURUYA, 1977; SCHOENFELD e MAMET, 1994), uma vez que, após a detecção de interferências, torna-se necessário o aprimoramento das metodologias

existentes, bem como o desenvolvimento de novos métodos mais específicos, objetivando sanar eventuais interferências.

1.1.3 Interferência de fármacos em urinálise

Investigações de interferência de fármacos na urina são mais escassas que no soro. Grande parte dos estudos em urina relaciona-se com drogas de abuso (GONZALEZ et al., 1993; KUNSMAN et al., 1998; MA et al., 1998). Em um estudo em que se avaliou a interferência de antiinflamatórios não-esteroidais na pesquisa de drogas de abuso na urina, verificaram-se resultados falsamente positivos para canabinóides por enzima imunoensaio, depois do uso de 1.200 mg de ibuprofeno, divididos em três doses, e em pacientes fazendo uso crônico de naproxeno. Também foram encontrados resultados falso-positivos para barbituratos por imunoensaio de polarização fluorescente em pacientes tomando ibuprofeno e naproxeno (ROLLINS et al., 1990).

Entretanto, existem relatos da pesquisa de interferência de fármacos em análises urinárias. A pesquisa de interferentes na determinação da proteína urinária foi objeto de pesquisa em um trabalho realizado com 10 diferentes fármacos, utilizando 5 metodologias para determinação de proteína. A única interferência encontrada foi da gentamicina com o teste de Ponceau S (YOSSELSOON-SUPERSTINE e SINAI, 1986). McDUE et al. (1983) avaliaram a interferência de penicilinas e cefalosporinas na determinação de glicose urinária e encontraram potenciais alterações. Muitos fármacos têm sido apontados como agentes que interferem na determinação de glicose por redução do cobre ou testes de glicose-oxidase, sendo eles: ácido ascórbico, antibióticos β -lactâmicos (cefalosporinas e penicilinas), levodopa e salicilatos. Interferências de outros fármacos também são relatadas (hialuronidase, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, fenazopiridina, probenecida), porém suas interações não são bem compreendidas (ROTHBLATT e KODA-KIMBLE, 1987).

A interferência de ofloxacino na determinação de porfirinas urinárias também foi descrita. Foi observado um aumento de 20 vezes na concentração de porfirinas medidas na urina de pacientes tratados com ofloxacino, quando comparada com urinas livres do fármaco (SCHOENFELD e MAMET, 1994).

O potencial de interferência do ácido ascórbico em determinações laboratoriais já é objeto de pesquisas há anos (BRIGDEN et al., 1992; McAULIFFE et al., 1998; ROBERTSON e SCURR, 1984; ZWEIG e JACKSON, 1986). Há alguns anos atrás, Silva e colaboradores (2000), em pesquisa realizada na Universidade Federal de Santa Catarina, avaliaram o ácido ascórbico como interferente em ensaios laboratoriais nas reações de oxi-redução para detecção de glicose e hemoglobinas urinárias. Foram detectadas interferências significativas com doses de 0,15 e 0,25 g/dia de vitamina C, inclusive em amostras coletadas 12 h após a ingestão daquela vitamina. Doses de 0,5 a 4 g/dia foram ainda mais efetivas, e esta inibição foi observada em amostras coletadas após 48 h da ingestão do ácido ascórbico.

Desde que a tira para determinação de albumina foi introduzida no mercado em 1957, tiras reagentes têm sido utilizadas na rotina de urinálise. Resultados falso-positivos podem ser obtidos sob várias condições, por exemplo, quando a tira é imersa na urina por tempo suficientemente longo para que o tampão citrato seja dissolvido; também em alguns casos em que a urina tem alta capacidade tamponante e alto pH, ou ainda, na presença de contrastes radiográficos ou sais de amônio (TADANO et al., 1978).

Devido à escassez de relatos na literatura sobre interferências em tiras reagentes de urinálise, propusemo-nos a avaliar potenciais interferências analíticas de fármacos selecionados, utilizando a tira Multistix® 10 SG (Bayer), que é empregada atualmente no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da UFSC.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o potencial de interferência analítica de alguns fármacos na análise química do exame de urina (aciclovir, cloridrato de amantadina, amoxicilina, atenolol, sulfato de atropina, captopril, carbonato de lítio, cefalexina, cimetidina, cloridrato de ciprofloxacino, difosfato de cloroquina, diclofenaco potássico, cloridrato de efedrina, lisinopril, cloridrato de metformina, cloridrato de metoclopramida, tartarato de metoprolol, metronidazol, ofloxacino, piracetam, sulfato de quinina, cloridrato de ranitidina, cloridrato de tetraciclina e zidovudina).

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Avaliar o potencial de interferência analítica dos fármacos selecionados, em concentrações supratrapêuticas, nas determinações urinárias de densidade, pH, proteína, glicose, cetonas, hemoglobina, leucócitos, nitrito, urobilinogênio e bilirrubinas, por meio do uso de tiras reagentes Multistix® 10 SG (Bayer);

2.2.2 Para os fármacos identificados como potencialmente interferentes em concentrações supratrapêuticas, avaliar o potencial de interferência em concentrações terapêuticas e subterapêuticas.

3 MATERIALS

3.1 Fármacos

Foram utilizadas amostras com grau de pureza para análise (P.A.), disponíveis no laboratório de Química Farmacêutica e adquiridos de diferentes fornecedores ou por meio de doação por farmácias de manipulação da grande Florianópolis (Tabela 1).

Tabela 1. Relação de fornecedores dos fármacos estudados.

<i>Fármaco</i>	<i>Fornecedor</i>
Aciclovir	Viafarma
Amantadina (Cloridrato)	Galena
Amoxicilina	Galena
Atenolol	Henrifarma
Atropina (Sulfato)	Sigma
Captopril	Galena
Carbonato de lítio	Vetec
Cefalexina	Pharma mostra
Cimetidina	Delaware
Ciprofloxacino (Cloridrato)	Galena
Cloroquina (Difosfato)	Biotec
Diclofenaco potássico	Henrifarma
Efedrina (Cloridrato)	Quimidrol
Lisinopril	Henrifarma
Metformina (Cloridrato)	DEG
Metoclopramida (Cloridrato)	DEG
Metoprolol (Tartarato)	Henrifarma
Metronidazol	Delaware
Ofloxacino	Henrifarma
Piracetam	Galena
Quinina (Sulfato)	Henrifarma
Ranitidina (Cloridrato)	Fracionata
Tetraciclina (Cloridrato)	Henrifarma
Zidovudina	Far Manguinhos

3.2. Reagentes e Equipamentos

Foi utilizada a tira reagente Multistix® 10 SG (Bayer), número de lote 4D0215B. A leitura foi feita através do aparelho CLINITEK 500, instalado no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário/UFSC. Para os testes confirmatórios realizados, foi utilizado pHmetro marca SCHOTT, modelo pH-meter CG840 e refratômetro marca Atago, modelo S2J-D.

3.3. Outros reagentes

Os reagentes utilizados foram: glicose anidra P.A. (Synth), nitrito de sódio P.A. (Merck), hemoglobina bovina (Sigma), albumina bovina (Sigma-Aldrich e Merck).

3.4. Material biológico

As amostras de urina foram obtidas de indivíduos de ambos os sexos (predomínio do sexo masculino), idade entre 20 e 40 anos, clinicamente saudáveis, que não faziam uso de qualquer tipo de medicamento. Para realização dos testes foi utilizado um *pool* das urinas selecionadas. Entre a coleta das amostras e a realização das análises, o tempo máximo decorrido foi de 24 horas. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) sob número 185/04.

4. METODOLOGIA

A metodologia teve como base um protocolo adotado internacionalmente para estudos da interferência analítica (GALTEAU e SIEST, 1984), que preconiza a adição de fármacos (ou seus metabólitos) a amostras de fluidos biológicos, em concentrações supratrapêuticas, terapêuticas e subtrapêuticas. Nos casos em que as concentrações normalmente obtidas a partir das doses terapêuticas não sejam conhecidas, é recomendado o cálculo considerando-se essas doses em relação ao volume médio de urina excretado em 24 horas.

4.1 Seleção dos fármacos

Para este levantamento, partiu-se de fármacos constantes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2002 (RENAME) e daqueles disponíveis no Laboratório de Química Farmacêutica. A seleção foi realizada com base em um levantamento de dados relativos à dose terapêutica, biodisponibilidade, metabolismo e porcentagem de excreção urinária na forma inalterada; as fontes utilizadas foram Lacy et al. (2000-2001), Korolkovas e França (2002) e Aktories et al. (2005), sendo considerados critérios de inclusão uma ou mais das seguintes características: dose terapêutica superior a 100 mg/dia, boa solubilidade em água, absorção superior a 20% da dose, baixo índice de biotransformação e conseqüentemente elevada excreção urinária na forma inalterada.

4.2 Solubilidade dos fármacos

Como todos os fármacos seriam dissolvidos na própria urina, foi realizada a confirmação da solubilidade dos fármacos em água, tomando-se por base dados de solubilidade constantes nas Farmacopéias Brasileira e Portuguesa (Tabela 2). O objetivo foi verificar, dentro da faixa correspondente ao termo descritivo da farmacopéia (Tabela 3), qual o menor volume necessário para dissolução do fármaco na urina.

Tabela 2. Solubilidade dos fármacos testados.

<i>Fármaco</i>	<i>Solubilidade*</i>	<i>Farmacopéia</i>
Aciclovir	Água (5)	Portuguesa VII
Amantadina (Cloridrato)	Água (2) e álcool (2)	Portuguesa VII
Amoxicilina	Água (1)	Portuguesa VII
Atenolol	Água (4) e etanol (3)	Portuguesa VII
Atropina (Sulfato)	Água (1), álcool (2) e éter (7)	Portuguesa VII
Captopril	Água (2) / água (2)	Portuguesa VII/ Brasileira IV
Carbonato de lítio	Água (5)/água (4)	Portuguesa VII/ Brasileira IV
Cefalexina	Água (4)	Portuguesa VII
Cimetidina	Água (5) / água (4)	Portuguesa VII/ Brasileira IV
Ciprofloxacino (Cloridrato)	Água (3) / água (3)	Portuguesa VII/ Brasileira IV
Cloroquina (Difosfato)	Água (2)	Portuguesa VII
Diclofenaco potássico	Água (4)	Portuguesa VII
Efedrina (Cloridrato)	Água (3)	Portuguesa VII
Lisinopril	Água (3)	Portuguesa VII
Metformina (Cloridrato)	Água (2)	Portuguesa VII
Metoclopramida (Cloridrato)	Água (1)	Portuguesa VII
Metoprolol (Tartarato)	Água (1)	Portuguesa VII
Metronidazol	Água (5)	Portuguesa VII
Ofloxacino	Água (5), metanol (5)	Portuguesa VII
Piracetam	Sem dados de solubilidade.**	---
Quinina (Sulfato)	Água (5)	Portuguesa VII
Ranitidina (Cloridrato)	Água (2)	Brasileira IV
Tetraciclina (Cloridrato)	Água (1) / água (1)	Portuguesa VII/ Brasileira IV
Zidovudina	Água (4)	Portuguesa VII

* Solubilidade: (1) Muito solúvel; (2) Facilmente solúvel; (3) Solúvel; (4) Ligeiramente solúvel; (5) Pouco solúvel; (6) Muito pouco solúvel; (7) Praticamente insolúvel ou insolúvel.

** Através de testes realizados previamente verificou-se solubilidade em água.

Tabela 3 . Termos descritivos de solubilidade utilizados nas Farmacopéias Brasileira IV (1988) e Portuguesa VII (2002).

Termo descritivo	Solvente*
Muito solúvel	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel	De 1 a 10 partes
Solúvel	De 10 a 30 partes
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100 partes
Pouco solúvel	De 100 a 1.000 partes
Muito pouco solúvel	De 1.000 a 10.000 partes
Praticamente insolúvel ou insolúvel	Mais de 10.000 partes

Solubilidade (determinada a 25°C)

* Quantidade de solvente (mL) necessário para dissolver 1 parte (g) da amostra.

Os fármacos aciclovir, carbonato de lítio, cefalexina, metronidazol e ofloxacino foram testados somente em concentrações terapêutica e subterapêutica devido a problemas na solubilidade.

4.3 Padronização dos controles

Foram utilizados três tipos de urina controle (sem o fármaco): controle negativo, sem qualquer tratamento; controle positivo fraco e controle positivo forte, em que foram adicionadas quantidades previamente estabelecidas de glicose, hemoglobina e proteína, objetivando obter concentrações capazes de produzir reações mais fracas ou mais fortes na fita para estes analitos. Nitrito também foi adicionado nos controles positivos (Tabela 4).

Tabela 4. Especificação dos parâmetros utilizados nos controles para avaliação da interferência dos fármacos.

Parâmetros	Controle negativo	Controle positivo fraco	Controle positivo forte
Bilirrubina (Bil)	(-)	(-)	(-)
Cetona (Cet)	(-)	(-)	(-)
Densidade (D)	VR*	VR*	VR*
Glicose (Gli)	(-)	250 mg/dL (+)	1000 mg/dL (+++)
Hemoglobina (Hb)	(-)	0,020 mg/dL (traços a +)	0,3 mg/dL (+++)
Leucócitos (Leuco)	(-)	(-)	(-)
Nitrito	(-)	Positivo	Positivo
pH	VR*	VR*	VR*
Proteína (Prot)	(-)	30 mg/dL (+)	300 mg/dL (+++)
Urobilinogênio (Uro)	(-)	(-)	(-)

* VR= dentro dos valores de referência.

4.4 Cálculo das concentrações de teste

Como não foram encontradas na literatura as concentrações obtidas em urinas de pacientes utilizando doses terapêuticas, os valores referidos como “concentrações terapêuticas” foram obtidos por estimativa. Calculou-se, com base nos percentuais de absorção (A) e excreção urinária na forma inalterada (Eu), a concentração do fármaco (mg/dL de urina) que seria obtida em um adulto sadio de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica (mg) em 24 h, considerando-se o volume urinário médio de 1.300

mL/24 h. Segundo Strasinger (1996), o débito urinário diário médio pode ser considerado normal dentro dos limites de 600 a 2.000 mL. Para os fármacos com maior variabilidade foram tomados os valores médios da faixa de variação apresentada pela literatura. Embora outros parâmetros farmacocinéticos (volume de distribuição, meia-vida, etc.) pudessem ser considerados, a indisponibilidade de alguns destes dados, para diversos fármacos selecionados, implicaria diferenças na forma de estimativa das concentrações. Assim, para padronizar a fórmula, optou-se por utilizar apenas dose terapêutica máxima, percentuais de absorção (A) e excreção urinária na forma inalterada (Eu). A concentração urinária “terapêutica” (C_{ut}) estimada correspondeu ao resultado da equação abaixo:

$$C_{ut} = \frac{A \times Eu \times Dose \times 100}{1.300 \text{ mL}}$$

A partir deste valor (específico para cada fármaco), foram estimados os valores de concentração dita supratrapêutica (10 vezes maior) e subtrapêutica (10 vezes menor), com base nas recomendações do protocolo adotado.

4.5 Avaliação do potencial de interferência

A análise de todos os parâmetros da fita reativa foi realizada, comparando-se os resultados das urinas controles e das urinas suplementadas com os fármacos.

Para fármacos mais hidrossolúveis, foi realizada primeiramente a avaliação do potencial de interferência em concentrações supratrapêuticas (cerca de 10 vezes superiores àquelas que seriam obtidas na urina após a administração de doses terapêuticas) em 8 repetições. A avaliação do potencial de interferência em concentrações terapêuticas e subtrapêuticas (cerca de 10 vezes menores) foi realizada em 8 repetições para os fármacos identificados como potencialmente interferentes em concentrações supratrapêuticas e em 3 repetições para aqueles que não apresentaram interferência significativa na concentração maior.

A avaliação de todos os parâmetros da fita reativa foi feita com 10 mL de urina (volume utilizado no exame de urina), comparando-se os resultados da urina controle e da urina suplementada com os fármacos. Para os fármacos anteriormente citados, testados somente nas concentrações terapêutica e subterapêutica, a avaliação do potencial de interferência em concentração terapêutica também foi realizada em 8 repetições. Para os fármacos identificados como potencialmente interferentes nesta concentração, realizaram-se 8 repetições na concentração subterapêutica e 3 repetições para os considerados não interferentes na concentração maior.

Para os fármacos que apresentaram alteração nos parâmetros pH e densidade foram realizados testes confirmatórios utilizando metodologias diferentes: pHmetro e refratômetro. Os fármacos foram retestados na maior concentração em que foi observada a alteração, todos em triplicata.

4.6 Análise estatística

As determinações foram realizadas com 8 repetições, salvo exceções citadas anteriormente. Para análise estatística foi utilizado o teste não-paramétrico U de Mann-Whitney, com o programa Statistica 6.0, sendo considerados estatisticamente significativos valores de $P < 0,05$. Os termos descritivos correspondentes a cada parâmetro foram atribuídos em categorias, às quais foram atribuídos valores, em ordem crescente, iniciando pelo zero.

4.7 Testes confirmatórios (pH e densidade)

Foram realizados com pHmetro e refratômetro, apenas com as amostras que apresentaram alterações em relação a alguns dos controles e apenas com estes controles. Realizou-se a avaliação das amostras de urina suplementadas com os fármacos na concentração em que houve a provável interferência, em comparação com o controle, pelas duas metodologias (tira reagente e aparelhos).

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos fármacos

Foram selecionados 24 fármacos, pertencentes a diferentes classes terapêuticas (Tabelas 5, 6 e 7). Foram excluídos fármacos administrados em doses muito baixas (maleato de enalapril), que fossem muito pouco solúveis em água (bezafibrato, famotidina), que apresentassem baixa biodisponibilidade (albendazol, mebendazol), e/ou baixa excreção urinária na forma inalterada (cloranfenicol, ibuprofeno, cetoconazol, mebendazol).

Tabela 5. Doses terapêuticas e dados de farmacocinética dos fármacos estudados, pertencentes a categorias terapêuticas diversas.

<i>Fármaco</i>	<i>Máxima dose terapêutica (g/dia)</i>	<i>Absorção</i>	<i>Excreção urinária (forma inalterada)</i>	<i>Metabolismo</i>	<i>Referência</i>
Atropina (Sulfato)	0,05	Bem absorvida / 50%	30-50%	---	2/3
Cimetidina	2,4	60-70%	Inalterada	---	2
Diclofenaco potássico	0,15	--- / 60 %	5-10%	---	1/3
Metformina (Cloridrato)	1,7	50%	Inalterada	Não sofre biotransformação	1
Metoclopramida (Cloridrato)	0,5 mg/Kg 4x/dia	--- / 70%	42,5%	---	1/3
Ranitidina (Cloridrato)	0,3	--- / 50%	30%	50% da dose oral	1/3

1. KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Edição 2002. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan S.A., 2002.
2. LACY, C. F. et al. **Drug Information Handbook**. 8. ed. Ohio: Lexi-Comp's Clinical Reference Library, 2000-2001.
3. AKTORIES, K. et al. **Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie**. 9. Auflage. München: Elsevier, 2005.

Tabela 6. Doses terapêuticas e dados de farmacocinética dos fármacos estudados, pertencentes às classes de antibióticos, antivirais e antiparasitários.

<i>Fármaco</i>	<i>Máxima dose terapêutica (g/dia)</i>	<i>Absorção</i>	<i>Excreção urinária (forma inalterada)</i>	<i>Metabolismo</i>	<i>Referência</i>
Aciclovir	4,8	15-30% / 25%	30-90%	--- / 10%	2/3
Amoxicilina	2 a 3	Rápida e completa	80%	Parcial	2
		75 a 90%	50-70%	10%	1
Cefalexina	4	---	80-100%	---	2
	4	95%	90%	---	1
Ciprofloxacino (Cloridrato)	1 a 1,5	70 a 80%	30-45%	---	1/3
Cloroquina (Difosfato)	1,2 a 1,6	Boa / 90%	70%	25% / 37%	2/3
Metronidazol	2,25	Bem absorvido	20-40%	---	2
Ofloxacino	0,8	95%	90%	---	2
Quinina (Sulfato)	0,9 a 1,8	Quase totalmente absorvida / 80%	10% / 5-10% inalterado	---	1/3
Tetraciclina (Cloridrato)	1 a 2	75-80%	40-60%	---	1/2/3
Zidovudina	0,6	66-70%	14-18%	---	2

1. KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Edição 2002. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan S.A., 2002.

2. LACY, C. F. et al. **Drug Information Handbook**. 8. ed. Ohio: Lexi-Comp's Clinical Reference Library, 2000-2001.

3. AKTORIES, K. et al. **Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie**. 9. Auflage. München: Elsevier, 2005.

Tabela 7. Doses terapêuticas e dados de farmacocinética dos fármacos cardiovasculares ou com ação no Sistema Nervoso Central (SNC).

<i>Fármaco</i>	<i>Máxima dose terapêutica (g/dia)</i>	<i>Absorção</i>	<i>Excreção urinária (forma inalterada)</i>	<i>Metabolismo</i>	<i>Referência</i>
Amantadina (Cloridrato)	0,2	Quase completamente absorvida	Mais de 90%	Não sofre biotransformação	1
Atenolol	0,1	Incompleta / 50%	40% / 80%	Hepático parcial	2/3
Captopril	0,45	60 a 75%	95%	50%	2
Carbonato de lítio	2,4	Completamente absorvido / 100%	95%	---	1/3
Efedrina (Cloridrato)	0,15	---	60-77%	Hepático pequeno	2
Lisinopril	0,02 a 0,04	25% de uma dose são absorvidos	Inalterado	Não sofre biotransformação	1
Metoprolol (Tartarato)	0,45	40-50% da dose oral são absorvidos	3-10%	---	2
Piracetam	1,6	Completamente absorvido	---	Não sofre biotransformação	1

1. KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Edição 2002. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan S.A., 2002.

2. LACY, C. F. et al. **Drug Information Handbook**. 8. ed. Ohio: Lexi-Comp's Clinical Reference Library, 2000-2001.

3. AKTORIES, K. et al. **Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie**. 9. Auflage. München: Elsevier, 2005.

Para facilitar a avaliação dos resultados são relacionados termos descritivos ou intervalos de leitura constantes na bula da tira reagente utilizada para os parâmetros analisados (Tabela 8).

Tabela 8. Termos descritivos ou intervalos de leitura constantes na bula da tira utilizada para os diferentes parâmetros.

Parâmetro (Abreviatura utilizada)	Termos descritivos/Intervalos de leitura
Bilirrubina (Bil)	Negativo Positivo (+) - Baixo Positivo (++) - Moderado Positivo (+++) – Alto
Cetona (Cet)	Negativo Traços – 5 mg/dL Baixo – 15 mg/dL Moderado – 40mg/dL Alto – 80 – 160 mg/dL
Densidade (D)	1,000 – 1,030
Glicose (Gli)	Negativo Traços – 100 mg/dL Positivo (+) – 250 mg/dL Positivo (++) – 500 mg/dL Positivo (+++) – 1.000 mg/dL Positivo (++++) - ≥ 2.000 mg/dL
Hemoglobina (Hb)	Negativo Traços Positivo (+) - Baixo Positivo (++) - Moderado Positivo (+++) – Alto
Leucócitos (Leuco)	Negativo Traços Positivo (+) - Baixo Positivo (++) - Moderado Positivo (+++) – Alto
Nitrito	Negativo / Positivo
pH	5 – 9
Proteína (Prot)	Negativo Traços Positivo (+) – 30 mg/dL Positivo (++) – 100 mg/dL Positivo (+++) – 300 mg/dL Positivo (++++) - ≥ 2.000 mg/dL
Urobilinogênio (Uro)	Normal – 0,2 – 1 mg/dL 2 mg/dL 4 mg/dL 8 mg/dL

5.2 Fármacos que não apresentaram interferências estatisticamente significantes

Dentre os fármacos testados, amoxicilina, atenolol, diclofenaco potássico, lisinopril, tartarato de metoprolol, piracetam e zidovudina não apresentaram interferências estatisticamente significantes em quaisquer das concentrações testadas. Os fármacos aciclovir, metronidazol e ofloxacino, testados somente em concentrações terapêutica e subterapêutica, também não apresentaram interferências estatisticamente significantes em quaisquer dos parâmetros avaliados (Tabela 9).

Tabela 9. Fármacos que não apresentaram interferências estatisticamente significantes em quaisquer dos parâmetros avaliados.

Fármaco	Categoria
Aciclovir	Antiviral
Amoxicilina	Antibiótico
Atenolol	Cardiovascular (β -bloqueador)
Diclofenaco potássico	AINE*
Lisinopril	Cardiovascular (inibidor da ECA**)
Metoprolol (Tartarato)	Cardiovascular (β -bloqueador)
Metronidazol	Antiparasitário
Ofloxacino	Antibiótico
Piracetam	Cardiovascular (vasodilatador cerebral)
Zidovudina	Antiviral

* AINE: Antiinflamatório não-esteroidal.

** ECA: Enzima conversora da angiotensina.

5.3 Fármacos que apresentaram interferências estatisticamente significantes

Dentre as urinas controles anteriormente citadas (Tabela 2), os controles negativos permitem a detecção de interferências analíticas positivas, enquanto os controles positivos permitem a avaliação de interferências analíticas negativas para os analitos adicionados em quantidades previamente estabelecidas (glicose, hemoglobina,

proteína e nitrito). Para os demais analitos, avalia-se também a interferência analítica positiva.

Somente serão apresentados na forma de tabelas os resultados referentes a amostras em que pelo menos um parâmetro apresentou interferência estatisticamente significativa.

5.3.1 Amantadina (Cloridrato)

A amantadina (Figura 2) é utilizada no tratamento auxiliar e sintomático do parkinsonismo, profilaxia e tratamento da infecção viral por *Influenza* e tratamento de sintomas extrapiramidais induzidos por fármacos (LACY et al., 2000-2001). A seleção foi feita por ser um fármaco quase completamente absorvido, sendo eliminado 90% na forma inalterada (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2002). A dose terapêutica recomendada para adultos com idade inferior a 65 anos é de 100 mg, duas vezes ao dia. O uso de diuréticos pode levar a concentrações potencialmente tóxicas de amantadina no plasma (AKTORIES et al., 2005).

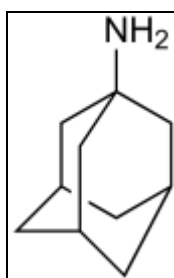


Figura 2. Estrutura química da amantadina.

Fonte: Moffat et al., 2004.

A concentração de amantadina estimada, que seria obtida em 100 mL de urina, por um adulto de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica em 24 h (concentração terapêutica), foi de 13,8 mg/dL. A partir deste valor, foram estimadas as concentrações supratrapêutica (138 mg/dL) e subtrapêutica (1,38 mg/dL) a serem testadas, com base nas recomendações do protocolo adotado.

a) Comparação com o controle negativo

A amantadina apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) para o parâmetro densidade, em concentração supratrapêutica (Tabela 10) em comparação ao controle negativo. Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Nas concentrações terapêutica e subtrapêutica testadas, não foram encontradas interferências estatisticamente significantes em quaisquer dos parâmetros avaliados.

Tabela 10. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de amantadina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Negativo	1	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
Amantadina	1	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
Supratrap	2	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-

* Valor $P = 0,000155$

b) Comparação com o controle positivo fraco

A amantadina novamente apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) para o parâmetro densidade em concentração supratrapêutica (Tabela 11), quando comparado ao controle positivo fraco. Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes nas concentrações terapêutica e subterapêutica em quaisquer dos parâmetros avaliados.

Tabela 11. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de amantadina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Fraco	2	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	3	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	4	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	5	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	6	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	7	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	8	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Amantadina	1	1+	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
Supratrap	2	1+	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	3	1+	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	4	1+	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	5	1+	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	6	1+	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	7	1+	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	8	1+	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-

* Valor $P = 0,000155$

c) Comparação com o controle positivo forte

No controle positivo forte, observou-se novamente uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) no parâmetro densidade na concentração

supraterapêutica (Tabela 12). Nos demais parâmetros não foi observada interferência significativa em ambas as concentrações citadas.

Nas concentrações terapêutica e subterapêutica, não houve interferência estatisticamente significativa em quaisquer dos parâmetros.

Tabela 12. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de amantadina em concentração supraterapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	3+	-	3+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
Forte	2	3+	-	3+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
	3	3+	-	3+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
	4	3+	-	3+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
	5	3+	-	3+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
	6	3+	-	3+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
	7	3+	-	2+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
	8	3+	-	2+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
Amantadina	1	3+	-	3+*	3+	6,5	≥1,030*	-	-	+	-
Supraterap	2	3+	-	3+*	3+	6,5	≥1,030*	-	-	+	-
	3	3+	-	3+*	3+	6,5	≥1,030*	-	-	+	-
	4	3+	-	3+*	3+	6,5	≥1,030*	-	-	+	-
	5	3+	-	2+*	3+	6,5	≥1,030*	-	-	+	-
	6	3+	-	3+*	3+	6,5	≥1,030*	-	-	+	-
	7	3+	-	3+*	3+	6,5	≥1,030*	-	-	+	-
	8	3+	-	3+*	3+	6,5	≥1,030*	-	-	+	-

* Valor $P = 0,720901$

* Valor $P = 0,000155$

5.3.2 Atropina (Sulfato)

A atropina (Figura 3) é utilizada como medicação pré-operatória para inibir salivação e secreções, no tratamento da bradicardia, no controle da úlcera péptica, para tratar broncoespasmo induzido por exercício, como antídoto em casos de envenenamentos por organofosforados, para produzir midríase e cicloplegia para exames de retina e disco óptico e melhorar a medida de erros de refração, bem como no caso de uveítes. É utilizada na forma de sulfato e foi selecionada por ser um fármaco

com boa absorção e boa excreção urinária (30 a 50%) na forma inalterada (LACY et al., 2000-2001).

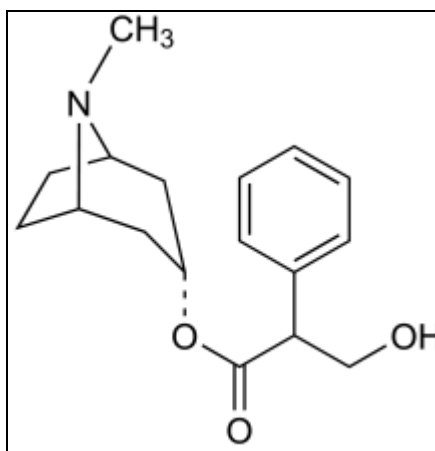


Figura 3. Estrutura química da atropina.

Fonte: Moffat et al., 2004.

A concentração de sulfato de atropina estimada, que seria obtida em 100 mL de urina por um adulto de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica em 24 h (concentração terapêutica), foi de 1,5 mg/dL. A partir deste valor, foram estimadas as concentrações supratrapêutica (15 mg/dL) e subtrapêutica (0,15 mg/dL) a serem testadas, com base nas recomendações do protocolo adotado.

a) Comparação com o controle negativo

O sulfato de atropina apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) para o parâmetro densidade em concentração supratrapêutica (Tabela 13), quando comparado ao controle negativo. Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Nas concentrações terapêutica e subterapêutica testadas, não foram encontradas interferências estatisticamente significantes nos parâmetros avaliados.

Nos demais controles (positivo fraco e positivo forte) não houve interferências estatisticamente significantes em quaisquer dos parâmetros avaliados, em todas as concentrações testadas.

Tabela 13. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de atropina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Negativo	1	-	-	-	-	6	1,020	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	1,020	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	1,020	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	1,020	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	1,020	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	1,020	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	1,020	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	1,020	-	-	-	-
Atropina	1	-	-	-	-	5,5*	≥1,030*	-	-	-	-
Supratrap	2	-	-	-	-	5,5*	≥1,030*	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6*	≥1,030*	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	5,5*	≥1,030*	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6*	≥1,030*	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6*	≥1,030*	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6*	≥1,030*	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6*	≥1,030*	-	-	-	-

* Valor $P = 0,234499$

* Valor $P = 0,000155$

5.3.3 Captopril

O captopril (Figura 4) corresponde à D-2-metil-3-mercapto-propanol-L-prolina. É um potente inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA), o primeiro a ser introduzido na terapêutica (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2002). É indicado principalmente no tratamento da hipertensão. O fármaco foi selecionado levando-se em consideração sua excreção urinária: em um período de 24 horas, mais de 95% da dose absorvida são eliminados pela urina, sendo 50% na forma inalterada. A dose, via oral,

para um adulto normal, chega no máximo a 150 mg, três vezes ao dia (LACY et al., 2000-2001; STEINHILBER et al., 2005).

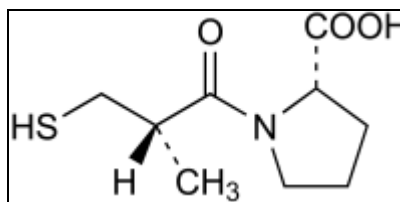


Figura 4. Estrutura química do captopril.

Fonte: Moffat et al., 2004.

A concentração de captopril estimada, que seria obtida em 100 mL de urina por um adulto de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica em 24 h (concentração terapêutica), foi de 12,3 mg/dL. A partir deste valor, foram estimadas as concentrações supratrapêutica (123 mg/dL) e subtrapêutica (1,23 mg/dL) a serem testadas, com base nas recomendações do protocolo adotado.

a) Comparação com o controle negativo

O captopril apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) para o parâmetro cetona, tanto em concentração supratrapêutica (Tabela 14), como terapêutica (Tabela 15), quando comparado ao controle negativo. As amostras de urina suplementadas com captopril em concentração supratrapêutica deram fortes reações para cetonas (positivo 3+ ou 80-160 mg/dL); na concentração terapêutica, a reação variou de vestígios a positivo 1+ (5-15 mg/dL). Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Tabela 14. Resultados do exame químico da urina suplementada com captopril em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle Negativo											
	1	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
Captopril	1	-	2+*	-	-	6	1,025	-	-	-	-
Supraterap	2	-	3+*	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	3	-	3+*	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	4	-	2+*	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	5	-	3+*	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	6	-	3+*	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	7	-	3+*	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	8	-	3+*	-	-	6	1,025	-	-	-	-

* Valor $P = 0,000155$

Tabela 15. Resultados do exame químico da urina suplementada com captopril em concentração terapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle Negativo											
	1	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
Captopril	1	-	v*	-	-	6	1,025	-	-	-	-
Supraterap	2	-	v*	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	3	-	v*	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	4	-	v*	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	5	-	v*	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	6	-	v*	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	7	-	v*	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	8	-	1+*	-	-	6	1,025	-	-	-	-

* Valor $P = 0,000155$ v= vestígios

Na concentração subterapêutica testada não foram encontradas interferências estatisticamente significantes em quaisquer dos parâmetros avaliados.

b) Comparação com o controle positivo fraco

O captopril apresentou novamente uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) para o parâmetro cetona, tanto em concentração supratrapêutica, como terapêutica (Tabelas 16 e 17), quando comparado ao controle positivo fraco.

As amostras de urina suplementadas com captopril em concentração supratrapêutica deram reações falsamente diminuídas para glicose (de 250 mg/dL para 100 mg/dL) e reação falsamente negativa no parâmetro hemoglobina, ambas estatisticamente significantes ($P=0,000155$). A densidade também foi um parâmetro que sofreu aumento significativo ($P=0,001865$) nos seus valores (Tabela 16).

Tabela 16. Resultados do exame químico da urina suplementada com captopril em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Fraco	2	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	3	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	4	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	5	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	6	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	7	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	8	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Captopril	1	-*	3+*	v*	1+	6	1,025**	-	-	+	-
Supratrap	2	-*	3+*	v*	1+	6	$\geq 1,030$ **	-	-	+	-
	3	-*	3+*	v*	1+	6	$\geq 1,030$ **	-	-	+	-
	4	-*	3+*	v*	1+	6	$\geq 1,030$ **	-	-	+	-
	5	-*	2+*	v*	1+	6	$\geq 1,030$ **	-	-	+	-
	6	-*	3+*	v*	1+	6	$\geq 1,030$ **	-	-	+	-
	7	-*	3+*	v*	1+	6	$\geq 1,030$ **	-	-	+	-
	8	-*	3+*	v*	1+	6	$\geq 1,030$ **	-	-	+	-

* Valor $P = 0,000155$

v= vestígios

** Valor $P = 0,001865$

Na concentração terapêutica, o único parâmetro afetado foi a cetona, conforme citado anteriormente. Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros (Tabela 17).

Tabela 17. Resultados do exame químico da urina suplementada com captopril em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Fraco	2	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	3	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	4	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	5	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	6	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	7	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	8	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Captopril	1	v*	v*	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Terap	2	v*	1+*	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	3	-*	v*	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	4	v*	v*	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	5	v*	1+*	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	6	v*	v*	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	7	v*	v*	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	8	v*	v*	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-

* Valor $P = 0,720901$

v= vestígios

* Valor $P = 0,000155$

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes na concentração subterapêutica nos parâmetros avaliados.

c) Comparação com o controle positivo forte

Quando avaliado o controle positivo forte, observou-se uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) no parâmetro cetona, tanto na concentração supratrapêutica, como terapêutica (Tabelas 18 e 19). Nos demais parâmetros, não foi observada interferência significativa em ambas as concentrações citadas.

Tabela 18. Resultados do exame químico da urina suplementada com captopril em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
Forte	2	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	3	3+	-	3+	3+	6	≥1,030	-	-	+	-
	4	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	5	3+	-	3+	3+	6	≥1,030	-	-	+	-
	6	3+	-	3+	3+	6	≥1,030	-	-	+	-
	7	3+	-	2+	3+	6	≥1,030	-	-	+	-
	8	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
Captopril	1	3+	3+*	3+*	3+	6**	≥1,030	-	-	+	-
Supratrap	2	3+	3+*	3+*	3+	6**	≥1,030	-	-	+	-
	3	3+	3+*	3+*	3+	6**	≥1,030	-	-	+	-
	4	3+	3+*	3+*	3+	6**	≥1,030	-	-	+	-
	5	3+	2+*	3+*	3+	6**	≥1,030	-	-	+	-
	6	3+	3+*	3+*	3+	6**	≥1,030	-	-	+	-
	7	3+	3+*	3+*	3+	6**	≥1,030	-	-	+	-
	8	3+	3+*	3+*	3+	6**	≥1,030	-	-	+	-

* Valor $P = 0,720901$

** Valor $P = 0,104895$

* Valor $P = 0,000155$

Tabela 19. Resultados do exame químico da urina suplementada com captopril em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
Forte	2	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	3	3+	-	3+	3+	6	≥1,030	-	-	+	-
	4	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	5	3+	-	3+	3+	6	≥1,030	-	-	+	-
	6	3+	-	3+	3+	6	≥1,030	-	-	+	-
	7	3+	-	2+	3+	6	≥1,030	-	-	+	-
	8	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
Captopril	1	3+	1+*	3+*	3+	6*	≥1,030	-	-	+	-
Terap	2	3+	1+*	3+*	3+	6*	≥1,030	-	-	+	-
	3	3+	1+*	3+*	3+	6*	≥1,030	-	-	+	-
	4	3+	1+*	3+*	3+	6,5*	≥1,030	-	-	+	-
	5	3+	1+*	3+*	3+	6*	≥1,030	-	-	+	-
	6	3+	1+*	3+*	3+	6,5*	≥1,030	-	-	+	-
	7	3+	1+*	3+*	3+	6*	≥1,030	-	-	+	-
	8	3+	1+*	3+*	3+	6*	≥1,030	-	-	+	-

* Valor $P = 0,441803$

* Valor $P = 0,000155$

Na concentração subterapêutica, não houve interferência estatisticamente significativa para todos os parâmetros.

No controle positivo forte, não foram verificadas interferências analíticas negativas.

5.3.4 Carbonato de lítio

O carbonato de lítio (Li_2CO_3) é utilizado no tratamento de episódios maníacos agudos, desordens bipolares e depressão (LACY et al., 2000-2001). O carbonato de lítio foi selecionado por ser um fármaco com boa biodisponibilidade e com 95% de excreção renal na forma inalterada (ANDRADE FILHO et al., 2001; KOROLKOVAS e FRANÇA, 2002).

Como o limite entre o nível sérico terapêutico (0,8 a 1,25 mEq/L) e o nível sérico tóxico (>1,5 mEq/L) é estreito, torna-se essencial o monitoramento sérico do lítio, que deve ser realizado de 10 a 12 horas após a última dose (ANDRADE FILHO et al., 2001).

A concentração de carbonato de lítio estimada, que seria obtida em 100 mL de urina por um adulto de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica em 24 h (concentração terapêutica), foi de 175 mg/dL. A partir deste valor, foram estimadas as concentrações supratrapêutica (1750 mg/dL) e subterapêutica (17,5 mg/dL) a serem testadas, com base nas recomendações do protocolo adotado.

Devido a problemas na solubilidade, o carbonato de lítio foi testado somente nas concentrações terapêutica e subterapêutica.

a) Comparação com o controle negativo

O carbonato de lítio apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa no parâmetro pH ($P=0,000155$) e uma interferência negativa estatisticamente significativa no parâmetro densidade ($P=0,001865$) na concentração terapêutica, quando feita comparação com controle negativo (Tabela 20).

Na concentração subterapêutica testada, não houve interferência estatisticamente significativa nos parâmetros avaliados.

Tabela 20. Resultados do exame químico da urina suplementada com carbonato de lítio em concentração terapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle Negativo											
	1	-	-	-	-	5,5	1,020	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	5,5	1,020	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	5,5	1,020	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	5,5	1,020	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	5,5	1,020	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	5,5	1,020	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	5,5	1,020	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	5,5	1,020	-	-	-	-
Carbonato de Lítio Terap	1	v*	-	-	-	7,5*	1,015**	-	-	-	-
	2	v*	-	-	-	7,5*	1,015**	-	-	-	-
	3	-*	-	-	-	7,5*	1,010**	-	-	-	-
	4	-*	-	-	-	7,5*	1,010**	-	-	-	-
	5	-*	-	-	-	7,5*	1,015**	-	-	-	-
	6	-*	-	-	-	7,5*	1,015**	-	-	-	-
	7	-*	-	-	-	7,5*	1,010**	-	-	-	-
	8	-*	-	-	-	7,5*	1,015**	-	-	-	-

* Valor $P = 0,441803$ v= vestígios

* Valor $P = 0,000155$

** Valor $P = 0,001865$

b) Comparação com o controle positivo fraco

O carbonato de lítio novamente apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) para o parâmetro pH em concentração terapêutica e uma interferência negativa estatisticamente significativa ($P=0,000155$) no parâmetro densidade (Tabela 21), quando comparado ao controle positivo fraco. Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes na concentração subterapêutica, em quaisquer dos parâmetros avaliados.

Tabela 21. Resultados do exame químico da urina suplementada com carbonato de lítio em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nítrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
Fraco	2	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
	3	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
	4	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
	5	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
	6	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
	7	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
	8	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
Carbonato	1	1+	-	1+	v*	7,5*	1,015*	-	-	+	-
de	2	1+	-	1+	1+*	7,5*	1,015*	-	-	+	-
Lítio	3	1+	-	1+	1+*	7,5*	1,015*	-	-	+	-
Terap	4	1+	-	1+	1+*	7,5*	1,015*	-	-	+	-
	5	1+	-	1+	1+*	7,5*	1,015*	-	-	+	-
	6	1+	-	1+	1+*	7,5*	1,015*	-	-	+	-
	7	1+	-	1+	1+*	7,5*	1,015*	-	-	+	-
	8	1+	-	1+	1+*	7,5*	1,015*	-	-	+	-

* Valor $P = 0,720901$

v= vestígios

* Valor $P = 0,000155$

c) Comparação com o controle positivo forte

Ao avaliar o controle positivo forte, observou-se novamente uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) no parâmetro pH e uma interferência negativa estatisticamente significativa ($P=0,000155$) no parâmetro densidade (Tabela 22), em concentração terapêutica, quando comparado ao controle positivo forte. Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes na concentração subterapêutica, em quaisquer dos parâmetros avaliados.

Tabela 22. Resultados do exame químico da urina suplementada com carbonato de lítio em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nítrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	3+	-	3+	3+	5,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
Forte	2	3+	-	3+	3+	6	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	3	3+	-	3+	3+	5,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	4	3+	-	3+	3+	5,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	5	3+	-	3+	3+	6	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	6	3+	-	3+	3+	5,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	7	3+	-	2+	3+	5,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	8	3+	-	3+	3+	5,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
Carbonato	1	3+	-	3+*	3+	7,5*	1,025*	-	-	+	-
de	2	3+	-	3+*	3+	7,5*	1,025*	-	-	+	-
Lítio	3	3+	-	3+*	3+	7,5*	1,025*	-	-	+	-
Terap	4	3+	-	3+*	3+	7,5*	1,025*	-	-	+	-
	5	3+	-	3+*	3+	7,5*	1,025*	-	-	+	-
	6	3+	-	3+*	3+	7,5*	1,025*	-	-	+	-
	7	3+	-	3+*	3+	7,5*	1,025*	-	-	+	-
	8	3+	-	3+*	3+	7,5*	1,025*	-	-	+	-

* Valor $P = 0,720901$

* Valor $P = 0,000155$

5.3.5 Cefalexina

A cefalexina (Figura 5) é um antibiótico utilizado no tratamento de infecções bacterianas, principalmente aquelas causadas por *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A, *Staphylococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Shigella* (LACY et al., 2000-2001). A cefalexina é um fármaco com boa excreção renal na forma inalterada (90%) e boa biodisponibilidade (95%). A dose máxima oral é de 4 g/dia (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2002; LACY et al., 2000-2001).

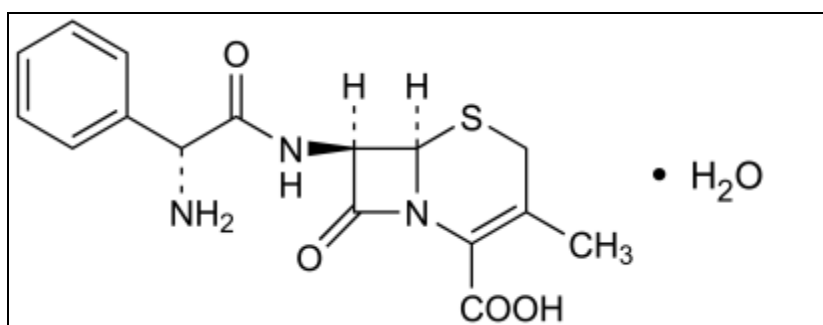


Figura 5. Estrutura química da cefalexina.

Fonte: Moffat et al., 2004.

A concentração de cefalexina estimada, que seria obtida em 100 mL de urina por um adulto de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica em 24 h (concentração terapêutica), foi de 263 mg/dL. A partir deste valor, foram estimadas as concentrações supratrapêutica (2630 mg/dL) e subtrapêutica (26,3 mg/dL) a serem testadas, com base nas recomendações do protocolo adotado.

Devido a problemas na solubilidade, a cefalexina foi testada somente nas concentrações terapêutica e subtrapêutica.

A cefalexina apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,001865$) para o parâmetro densidade (Tabela 23), quando comparado ao controle

positivo fraco na concentração terapêutica. Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Tabela 23. Resultados do exame químico da urina suplementada com cefalexina em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
Fraco	2	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
	3	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
	4	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
	5	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
	6	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
	7	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
	8	1+	-	1+	1+	5,5	1,020	-	-	+	-
Cefalexina	1	1+	-	1+	1+	5,5	1,020*	-	-	+	-
Terap	2	1+	-	1+	1+	5,5	1,025*	-	-	+	-
	3	1+	-	1+	1+	5,5	1,025*	-	-	+	-
	4	1+	-	1+	1+	5,5	1,025*	-	-	+	-
	5	1+	-	1+	1+	5,5	1,025*	-	-	+	-
	6	1+	-	1+	1+	5,5	1,025*	-	-	+	-
	7	1+	-	1+	1+	5,5	1,025*	-	-	+	-
	8	1+	-	1+	1+	5,5	1,025*	-	-	+	-

* Valor $P = 0,001865$

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes na concentração subterapêutica, em quaisquer dos parâmetros avaliados.

Nos demais controles (negativo e positivo forte) não houve interferências estatisticamente significantes nos parâmetros avaliados, em todas as concentrações testadas.

5.3.6 Cimetidina

A cimetidina (Figura 6) é um fármaco antagonista específico do receptor histamínico do tipo H_2 , ligando-se a este por meio do anel heterocíclico e da cadeia lateral (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2002; RANG et al., 2004). Desta interação resulta

diminuição tanto da secreção basal quanto da secreção noturna de suco gástrico. Também reduz a secreção do suco gástrico estimulada por alimento, betazol, cafeína, insulina e pentagastrina. É também utilizada como adjuvante na terapia da urticária (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2002).

A cimetidina foi selecionada levando-se em consideração que sua excreção urinária se dá na maioria como fármaco inalterado. A biodisponibilidade é de 60 a 70%, sendo a dose máxima para um adulto de 2,4 g/dia (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2002; LACY et al., 2000-2001).

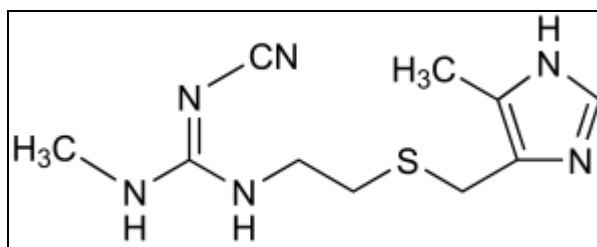


Figura 6. Estrutura química da cimetidina.

Fonte: Moffat et al., 2004.

A concentração de cimetidina estimada, que seria obtida em 100 mL de urina por um adulto de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica em 24 h (concentração terapêutica), foi de 44,3 mg/dL. A partir deste valor, foram estimadas as concentrações supratrapêutica (443 mg/dL) e subtrapêutica (4,43 mg/dL) a serem testadas, com base nas recomendações do protocolo adotado.

a) Comparação com o controle negativo

A cimetidina apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) nos parâmetros pH e densidade na concentração supratrapêutica, quando houve comparação com controle negativo (Tabela 24). Nos demais parâmetros, não foi verificada interferência estatisticamente significativa.

Nas concentrações terapêutica e subterapêutica testadas, não houve qualquer interferência estatisticamente significativa nos parâmetros avaliados.

Tabela 24. Resultados do exame químico da urina suplementada com cimetidina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle Negativo	1	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
Cimetidina Supratrap	1	-	-	-	-	7*	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	7*	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6,5*	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6,5*	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	7*	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6,5*	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6,5*	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6,5*	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-

* Valor $P = 0,000155$

b) Comparação com o controle positivo fraco

A cimetidina novamente apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) para os parâmetros pH e densidade (Tabela 25), quando feita comparação com controle positivo fraco, na concentração supratrapêutica. Apresentou

também uma interferência negativa estatisticamente significativa para o parâmetro hemoglobina. Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes na concentração subterapêutica, em quaisquer dos parâmetros avaliados.

Tabela 25. Resultados do exame químico da urina suplementada com cimetidina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Fraco	2	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	3	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	4	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	5	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	6	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	7	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	8	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Cimetidina	1	-*	-	1+*	1+	6,5*	≥1,030*	-	-	+	-
Supratrap	2	-*	-	v*	1+	6,5*	≥1,030*	-	-	+	-
	3	-*	-	1+*	1+	6,5*	≥1,030*	-	-	+	-
	4	-*	-	1+*	1+	6,5*	≥1,030*	-	-	+	-
	5	-*	-	1+*	1+	6,5*	≥1,030*	-	-	+	-
	6	-*	-	1+*	1+	6,5*	≥1,030*	-	-	+	-
	7	-*	-	1+*	1+	6,5*	≥1,030*	-	-	+	-
	8	-*	-	1+*	1+	6,5*	≥1,030*	-	-	+	-

* Valor $P = 0,720901$

v= vestígios

* Valor $P = 0,000155$

c) Comparação com o controle positivo forte

No controle positivo forte, observou-se novamente uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) no parâmetro pH, em concentração supratrapêutica (Tabela 26); porém a interferência no parâmetro densidade não foi reproduzida, uma vez que o controle já apresentava valores elevados de densidade. Assim, foi impossível perceber seu aumento, pois o aparelho leitor de fitas libera como

valor máximo de densidade o valor apresentado ($\geq 1,030$). Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes na concentração terapêutica e subterapêutica em quaisquer dos parâmetros avaliados.

Tabela 26. Resultados do exame químico da urina suplementada com cimetidina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	3+	-	3+	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
Forte	2	3+	-	3+	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	3	3+	-	3+	3+	6	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	4	3+	-	3+	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	5	3+	-	3+	3+	6	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	6	3+	-	3+	3+	6	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	7	3+	-	2+	3+	6,	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	8	3+	-	3+	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
Cimetidina	1	3+	-	3+*	3+	7*	$\geq 1,030$	-	-	+	-
Supraterap	2	3+	-	3+*	3+	7*	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	3	3+	-	3+*	3+	7*	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	4	3+	-	3+*	3+	7*	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	5	3+	-	3+*	3+	7*	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	6	3+	-	3+*	3+	7*	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	7	3+	-	3+*	3+	7*	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	8	3+	-	3+*	3+	7*	$\geq 1,030$	-	-	+	-

* Valor $P = 0,720901$

* Valor $P = 0,000155$

5.3.7 Ciprofloxacino (Cloridrato)

Os antimicrobianos derivados das quinolonas compreendem um grupo de substâncias sintéticas, sendo o ciprofloxacino a fluoroquinolona mais comumente utilizada (MITSCHER, 2002). O ciprofloxacino (Figura 7) é usado no tratamento de infecções do trato respiratório inferior, infecções do trato urinário, incluindo prostatites, especialmente infecções por *Pseudomonas*, e aquelas causadas por organismos Gram-negativos resistentes a múltiplos fármacos (LACY et al., 2000-2001).

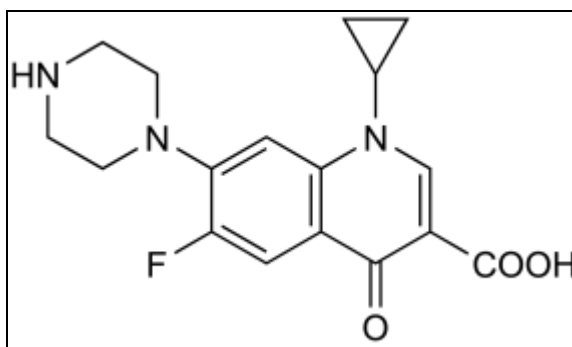


Figura 7. Estrutura química do ciprofloxacino.

Fonte: Moffat et al., 2004.

O cloridrato de ciprofloxacino apresenta boa biodisponibilidade (70 a 80%), sendo 30 a 35% excretado como fármaco íntegro. A dose máxima diária é de 1 a 1,5 g/dia (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2002).

A concentração de cloridrato de ciprofloxacino estimada, que seria obtida em 100 mL de urina por um adulto de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica em 24 h (concentração terapêutica), foi de 34,6 mg/dL. A partir deste valor, foram estimadas as concentrações supratrapêutica (346 mg/dL) e subtrapêutica (3,46 mg/dL) a serem testadas, com base nas recomendações do protocolo adotado.

a) Comparação com o controle negativo

O cloridrato de ciprofloxacino apresentou uma interferência negativa estatisticamente significativa ($P=0,000155$) no parâmetro pH, bem como interferência positiva estatisticamente significativa nos parâmetros proteína e densidade na concentração supratrapêutica, quando comparada ao controle negativo (Tabela 27). Nos demais parâmetros, não foi verificada qualquer interferência estatisticamente significativa.

Nas concentrações terapêutica e subterapêutica testadas, não houve interferência estatisticamente significativa nos parâmetros avaliados.

Tabela 27. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de ciprofloxacino em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle Negativo											
	1	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
Ciprofloxacino	1	-	-	-	1+*	6*	≥1,030*	-	-	-	-
	2	-	-	-	1+*	6*	≥1,030*	-	-	-	-
Supratrap	3	-	-	-	1+*	5,5*	≥1,030*	-	-	-	-
	4	-	-	-	1+*	5,5*	≥1,030*	-	-	-	-
	5	-	-	-	1+*	5,5*	≥1,030*	-	-	-	-
	6	-	-	-	1+*	5,5*	≥1,030*	-	-	-	-
	7	-	-	-	1+*	5,5*	≥1,030*	-	-	-	-
	8	-	-	-	1+*	5,5*	≥1,030*	-	-	-	-

* Valor $P = 0,000155$

b) Comparação com o controle positivo fraco

O cloridrato de ciprofloxacino novamente apresentou interferência positiva estatisticamente significativa (Tabela 28) para o parâmetro densidade ($P=0,000155$) e proteína ($P=0,001865$), quando comparado ao controle positivo fraco na concentração supratrapêutica. Apresentou também uma interferência negativa estatisticamente significativa para o parâmetro glicose ($P=0,037918$). Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes na concentração subterapêutica, em quaisquer dos parâmetros avaliados.

No controle positivo forte, não houve interferências estatisticamente significantes nos parâmetros avaliados, em todas as concentrações testadas.

Tabela 28. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de ciprofloxacino em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Fraco	2	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	3	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	4	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	5	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	6	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	7	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	8	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Ciprofloxa-	1	v	-	v*	1+**	6*	≥1,030***	-	-	+	-
cino	2	v	-	1+*	2+**	6*	≥1,030***	-	-	+	-
Supratrap	3	v	-	1+*	2+**	6*	≥1,030***	-	-	+	-
	4	v	-	v*	2+**	5,5*	≥1,030***	-	-	+	-
	5	v	-	v*	2+**	6*	≥1,030***	-	-	+	-
	6	v	-	v*	2+**	5,5*	≥1,030***	-	-	+	-
	7	v	-	v*	2+**	6*	≥1,030***	-	-	+	-
	8	v	-	1+*	2+**	5,5*	≥1,030***	-	-	+	-

* Valor $P = 0,234499$

v= vestígios

* Valor $P = 0,037918$

** Valor $P = 0,001865$

*** Valor $P = 0,000155$

5.3.8 Cloroquina (Difosfato)

A cloroquina (Figura 8) é uma agente antimalárico utilizado na profilaxia da doença nas áreas endêmicas (LEMKE, 2002). É também utilizado no tratamento de doenças auto-imunes, desordens dermatológicas e amebíase extra-intestinal (ZURITA et al., 2005). Além disso, a cloroquina tem sido proposta como um fármaco promissor no tratamento da infecção por HIV (ROMANELLI et al., 2004). É usada sobretudo na forma de difosfato e apresenta boa biodisponibilidade, sendo utilizada uma dose diária máxima de 1,2 a 1,6 g. Aproximadamente 70% são eliminados na urina na forma inalterada (LACY et al., 2000-2001).

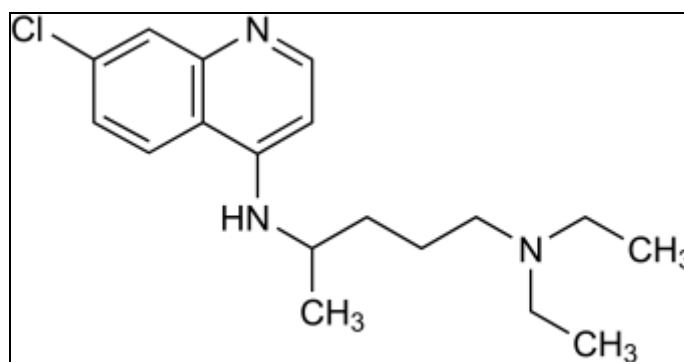


Figura 8. Estrutura química da cloroquina.

Fonte: Moffat et al., 2004.

Embora a quinina tenha sido o único tratamento efetivo para a malária por cerca de 300 anos, depois da Segunda Guerra Mundial, foi substituída por fármacos sintéticos como a cloroquina. Esta corresponde à 7-cloro-4-[4-dietilamino-1-metilbutil-amino]quinolina e é o fármaco antimalárico mais utilizado para o tratamento de infecções maláricas (SAMANIDOU et al., 2005).

A concentração de difosfato de cloroquina estimada, que seria obtida em 100 mL de urina por um adulto de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica em 24 h (concentração terapêutica), foi de 27,7 mg/dL. A partir deste valor, foram estimadas as concentrações supratrapêutica (277 mg/dL) e subtrapêutica (2,77 mg/dL) a serem testadas, com base nas recomendações do protocolo adotado.

a) Comparação com o controle negativo

A cloroquina apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) para os parâmetros proteína e densidade, tanto em concentração supratrapêutica, como terapêutica (Tabelas 29 e 30), quando foi comparada ao controle negativo. Na concentração supratrapêutica, foram verificadas fortes reações para proteína (positivo 2+ a 3+ ou 100-300 mg/dL), enquanto na concentração

terapêutica a reação variou de vestígios a positivo 1+ (30 mg/dL). No parâmetro densidade não houve diferença de valores entre as duas concentrações. Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Na concentração subterapêutica testada, não foram encontradas interferências estatisticamente significantes em quaisquer dos parâmetros avaliados.

Tabela 29. Resultados do exame químico da urina suplementada com difosfato de cloroquina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle Negativo	1	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
Cloroquina Supraterap	1	-	-	-	3+*	6	≥1,030*	-	-	-	-
	2	-	-	-	2+*	6	≥1,030*	-	-	-	-
	3	-	-	-	2+*	6	≥1,030*	-	-	-	-
	4	-	-	-	3+*	6	≥1,030*	-	-	-	-
	5	-	-	-	3+*	6	≥1,030*	-	-	-	-
	6	-	-	-	3+*	6	≥1,030*	-	-	-	-
	7	-	-	-	3+*	6	≥1,030*	-	-	-	-
	8	-	-	-	3+*	6	≥1,030*	-	-	-	-

* Valor $P = 0,000155$

Tabela 30. Resultados do exame químico da urina suplementada com difosfato de cloroquina em concentração terapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle Negativo											
	1	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
Cloroquina	1	-	-	-	1+*	6	≥1,030*	-	-	-	-
Supraterap	2	-	-	-	1+*	6	≥1,030*	-	-	-	-
	3	-	-	-	1+*	6	≥1,030*	-	-	-	-
	4	-	-	-	1+*	6	≥1,030*	-	-	-	-
	5	-	-	-	v*	6	≥1,030*	-	-	-	-
	6	-	-	-	1+*	6	≥1,030*	-	-	-	-
	7	-	-	-	1+*	6	≥1,030*	-	-	-	-
	8	-	-	-	1+*	6	≥1,030*	-	-	-	-

* Valor $P = 0,000155$ v= vestígios

b) Comparação com o controle positivo fraco

A cloroquina apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) para os parâmetros proteína e densidade, tanto em concentração supraterapêutica, como terapêutica (Tabelas 31 e 32) quando comparada ao controle positivo fraco. As amostras suplementadas com cloroquina em concentração supraterapêutica deram fortes reações para proteína (positivo 3+ ou 300 mg/dL), enquanto na concentração terapêutica a reação foi de positivo 2+ (100 mg/dL).

O parâmetro hemoglobina apresentou uma reação falsamente negativa, estatisticamente significativa ($P=0,000155$), nas concentrações supraterapêutica e terapêutica. Houve ainda uma interferência negativa estatisticamente significativa no parâmetro glicose, somente na concentração supraterapêutica, em que a reação diminui de positivo 1+ para vestígios (250 mg/dL para 100 mg/dL).

Tabela 31. Resultados do exame químico da urina suplementada com difosfato de cloroquina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Fraco	2	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	3	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	4	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	5	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	6	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	7	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	8	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Cloroquina	1	-*	-	v*	3+*	6	≥1,030*	-	-	+	-
Supratrap	2	-*	-	v*	3+*	6	≥1,030*	-	-	+	-
	3	-*	-	v*	3+*	6	≥1,030*	-	-	+	-
	4	-*	-	v*	3+*	6	≥1,030*	-	-	+	-
	5	-*	-	v*	3+*	6	≥1,030*	-	-	+	-
	6	-*	-	v*	3+*	6	≥1,030*	-	-	+	-
	7	-*	-	v*	3+*	6	≥1,030*	-	-	+	-
	8	-*	-	v*	3+*	6	≥1,030*	-	-	+	-

* Valor $P = 0,000155$ v= vestígios

Tabela 32. Resultados do exame químico da urina suplementada com difosfato de cloroquina em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Fraco	2	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	3	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	4	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	5	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	6	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	7	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	8	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Cloroquina	1	-*	-	1+*	2+*	6	≥1,030*	-	-	+	-
Terap	2	-*	-	1+*	2+*	6	≥1,030*	-	-	+	-
	3	-*	-	1+*	2+*	6	≥1,030*	-	-	+	-
	4	-*	-	1+*	2+*	6	≥1,030*	-	-	+	-
	5	-*	-	1+*	2+*	6	≥1,030*	-	-	+	-
	6	-*	-	v*	2+*	6	≥1,030*	-	-	+	-
	7	-*	-	1+*	2+*	6	≥1,030*	-	-	+	-
	8	-*	-	v*	2+*	6	≥1,030*	-	-	+	-

* Valor $P = 0,441803$ v= vestígios

* Valor $P = 0,000155$

Na concentração terapêutica não houve interferência estatisticamente no parâmetro glicose. Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes na concentração subterapêutica, em quaisquer dos parâmetros avaliados.

No controle positivo forte, não houve interferências estatisticamente significantes nos parâmetros avaliados nas concentrações testadas.

5.3.9 Efedrina (Cloridrato)

A efedrina (Figura 9) é um agente agonista adrenérgico usado no tratamento da asma brônquica, congestão nasal, broncoespasmo agudo, hipertensão ortostática idiopática, hipotensão durante anestesia, especialmente anestesia espinal (LACY et al., 2000-2001).

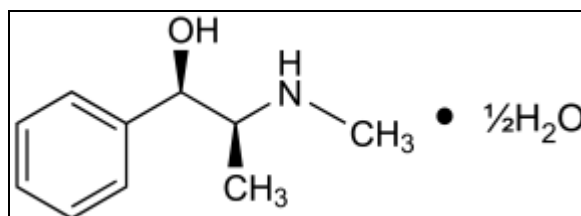


Figura 9. Estrutura química da efedrina.

Fonte: Moffat et al., 2004.

Ephedra (ou *ma huang*) é o nome comum de uma planta utilizada na medicina tradicional chinesa. Suplementos dietéticos contendo *Ephedra*, com ou sem cafeína, são utilizados para redução de peso (DWYER et al., 2005; HALLER et al., 2002). Porém, desde abril de 2004, estes suplementos têm sido proibidos nos Estados Unidos

por causarem mortes, infarto do miocárdio, acidentes cerebrovasculares e sérias doenças psiquiátricas em adultos jovens (DWYER et al., 2005).

A concentração de efedrina estimada, que seria obtida em 100 mL de urina por um adulto de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica em 24 h (concentração terapêutica), foi de 8,1 mg/dL. A partir deste valor, foram estimadas as concentrações supraterapêutica (81 mg/dL) e subterapêutica (0,81 mg/dL) a serem testadas, com base nas recomendações do protocolo adotado.

a) Comparação com o controle negativo

A efedrina apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) no parâmetro densidade na concentração supraterapêutica, quando comparada ao controle negativo (Tabela 33). Nos demais parâmetros, não foi verificada interferência estatisticamente significativa.

Tabela 33. Resultados do exame químico da urina suplementada com efedrina em concentração supraterapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle Negativo											
	1	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
Efedrina Supraterap	1	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-

* Valor $P = 0,000155$

Nas concentrações terapêutica e subterapêutica testadas, não houve interferência estatisticamente significativa nos parâmetros avaliados.

Nos demais controles (positivo fraco e positivo forte), não houve interferências estatisticamente significantes nos parâmetros avaliados, nas concentrações testadas.

5.3.10 Metformina (Cloridrato)

A metformina (Figura 10) é um hipoglicemiante oral da classe das biguanidas, usada no tratamento do *Diabetes mellitus* não insulino-dependente (Tipo II), como monoterapia, quando a hiperglicemia não pode ser controlada somente com a dieta. Pode ser usada concomitantemente com uma sulfoniluréia em situações em que dieta e metformina ou somente sulfoniluréia não resultam em adequado controle glicêmico (LACY et al., 2000-2001). O cloridrato de metformina foi selecionado por ser um fármaco utilizado por pacientes diabéticos, com a característica de não sofrer biotransformação e ser excretado totalmente na forma inalterada. A dose máxima diária é de 1,7 g/dia (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2002).

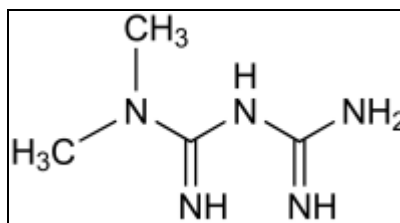


Figura 10. Estrutura química da metformina.

Fonte: Moffat et al., 2004.

A concentração de cloridrato de metformina estimada, que seria obtida em 100 mL de urina por um adulto de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica em 24 h (concentração terapêutica), foi de 65,4 mg/dL. A partir deste valor, foram estimadas as concentrações supratrapêutica (654 mg/dL) e subterapêutica (6,54 mg/dL) a serem testadas, com base nas recomendações do protocolo adotado.

a) Comparação com o controle negativo

O cloridrato de metformina apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) no parâmetro densidade na concentração supratrapêutica, quando comparada ao controle negativo (Tabela 34). Nos demais parâmetros, não foi verificada interferência estatisticamente significativa.

Nas concentrações terapêutica e subterapêutica testadas, não houve interferência estatisticamente significativa nos parâmetros avaliados.

Tabela 34. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de metformina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle Negativo											
	1	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
Metformina Supratrap	1	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	$\geq 1,030^*$	-	-	-	-

* Valor $P = 0,000155$

b) Comparação com o controle positivo fraco

O cloridrato de metformina apresentou novamente interferência positiva estatisticamente significativa (Tabela 35) para o parâmetro densidade ($P=0,000155$), quando comparado ao controle positivo fraco, na concentração supratrapêutica. Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes na concentração subtrapêutica nos parâmetros avaliados.

No controle positivo forte, não houve interferências estatisticamente significantes em quaisquer dos parâmetros avaliados, em todas as concentrações testadas.

Tabela 35. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de metformina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nítrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Fraco	2	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	3	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	4	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	5	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	6	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	7	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	8	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Metformina	1	v	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
Supratrap	2	v	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	3	v	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	4	v	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	5	v	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	6	v	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	7	v	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	8	v	-	1+	1+	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-

* Valor $P = 0,000155$

v= vestígios

5.3.11 Metoclopramida (Cloridrato)

A metoclopramida (Figura 11) é um fármaco não-seletivo, que atua em receptores dopaminérgicos e receptores 5-HT (RANG et al., 2004). É usado no tratamento sintomático do distúrbio do esvaziamento gástrico, refluxo gastroesofágico, prevenção de náusea associada à quimioterapia ou pós-cirurgia (LACY et al., 2000-2001). É um fármaco bem absorvido, tendo uma excreção urinária de 42,5% na forma inalterada (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2002).

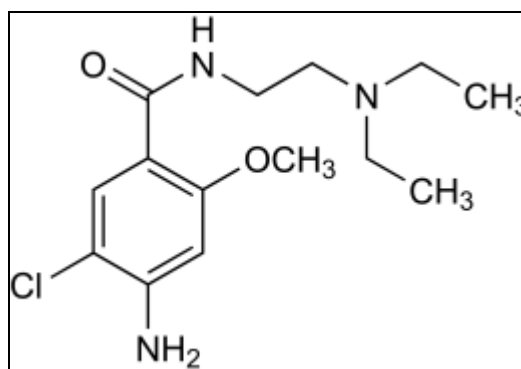


Figura 11. Estrutura química da metoclopramida.

Fonte: Moffat et al., 2004.

A concentração de cloridrato de metoclopramida estimada, que seria obtida em 100 mL de urina por um adulto de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica em 24 h (concentração terapêutica) foi de 4,57 mg/dL. A partir deste valor, foram estimadas as concentrações supratrapêutica (45,7 mg/dL) e subtrapêutica (0,457 mg/dL) a serem testadas, com base nas recomendações do protocolo adotado.

a) Comparação com o controle negativo

O cloridrato de metoclopramida apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) no parâmetro densidade, na concentração

supraterapêutica, quando comparado ao controle negativo (Tabela 36). Nos demais parâmetros, não foi verificada interferência estatisticamente significativa.

Nas concentrações terapêutica e subterapêutica testadas, não houve interferência estatisticamente significativa nos parâmetros avaliados.

Tabela 36. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de metoclopramida em concentração supraterapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle Negativo											
	1	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
Metoclopramida Supraterap	1	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-

* Valor $P = 0,000155$

b) Comparação com o controle positivo fraco

O cloridrato de metoclopramida apresentou novamente interferência positiva estatisticamente significativa (Tabela 37) para o parâmetro densidade ($P=0,000155$), quando comparado ao controle positivo fraco, na concentração supraterapêutica. Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes na concentração subterapêutica, em quaisquer dos parâmetros avaliados.

Tabela 37. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de metoclopramida em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nítro	Leuco
Controle											
Positivo	1	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Fraco	2	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	3	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	4	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	5	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	6	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	7	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	8	1+	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Metoclopra-	1	1+	-	1+	1+*	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
mida	2	1+	-	1+	1+*	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
Supratrap	3	1+	-	1+	1+*	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	4	1+	-	1+	1+*	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	5	1+	-	1+	1+*	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	6	1+	-	1+	v*	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	7	1+	-	1+	1+*	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	8	1+	-	1+	1+*	6	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-

* Valor $P = 0,720901$

v= vestígios

* Valor $P = 0,000155$

c) Comparação com o controle positivo forte

No *controle positivo forte*, houve interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) no parâmetro densidade, em concentração supratrapêutica (Tabela 38). Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes nas concentrações terapêutica e subterapêutica, em quaisquer dos parâmetros avaliados.

Tabela 38. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de metoclopramida em concentração supratherapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	3+	-	3+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
Forte	2	3+	-	3+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
	3	3+	-	3+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
	4	3+	-	3+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
	5	3+	-	3+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
	6	3+	-	3+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
	7	3+	-	2+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
	8	3+	-	2+	3+	6,5	1,025	-	-	+	-
Metoclopra-	1	3+	-	3+*	3+	6,5	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
mida	2	3+	-	3+*	3+	6,5	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
Supraterap	3	3+	-	3+*	3+	6,5	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	4	3+	-	3+*	3+	6,5	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	5	3+	-	2+*	3+	6,5	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	6	3+	-	3+*	3+	6,5	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	7	3+	-	3+*	3+	6,5	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-
	8	3+	-	3+*	3+	6,5	$\geq 1,030^*$	-	-	+	-

* Valor $P = 0,720901$

* Valor $P = 0,000155$

5.3.12 Quinina (Sulfato)

A quinina (Figura 12) é um alcalóide extraído de espécies de *Cinchona*, plantas da família *Rubiaceae*. É utilizada em conjunto com outros agentes antimaláricos, em supressão ou tratamento de malária por *Plasmodium falciparum* cloroquina-resistente, no tratamento de infecção por *Babesia microti* associado com clindamicina, prevenção e tratamento de câimbras noturnas (LACY et al., 2000-2001). O sulfato de quinina é utilizado na dose máxima diária de 0,9 a 1,8 g/dia. É quase totalmente absorvida, e 10% são excretados na forma inalterada (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2002).

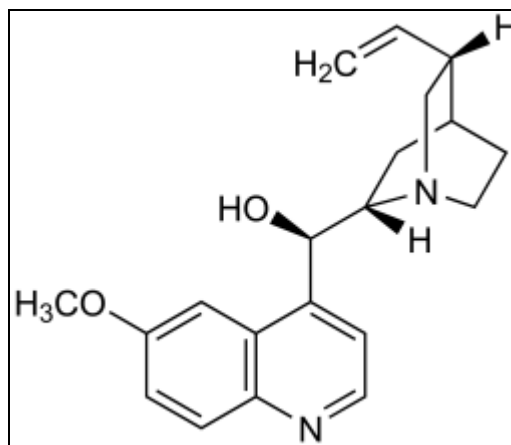


Figura 12. Estrutura química da quinina.

Fonte: Moffat et al., 2004.

A concentração de sulfato de quinina estimada, que seria obtida em 100 mL de urina por um adulto de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica em 24 h (concentração terapêutica), foi de 13,8 mg/dL. A partir deste valor, foram estimadas as concentrações supratrapêutica (138 mg/dL) e subtrapêutica (1,38 mg/dL) a serem testadas, com base nas recomendações do protocolo adotado.

a) Comparação com o controle negativo

O sulfato de quinina apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) para o parâmetro densidade, tanto em concentração supratrapêutica, como terapêutica (Tabelas 39 e 40), quando comparado ao controle negativo. Em concentração supratrapêutica, ocorreu uma forte interferência positiva para proteína (positivo 2+ ou 100 mg/dL) e, no parâmetro pH, houve uma interferência negativa, ambas estatisticamente significantes. Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Tabela 39. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de quinina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle Negativo											
	1	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
Quinina Supratrap	1	-	-	-	2+*	6*	≥1,030*	-	-	-	-
	2	-	-	-	2+*	6*	≥1,030*	-	-	-	-
	3	-	-	-	2+*	6*	≥1,030*	-	-	-	-
	4	-	-	-	2+*	6*	≥1,030*	-	-	-	-
	5	-	-	-	2+*	6*	≥1,030*	-	-	-	-
	6	-	-	-	2+*	6*	≥1,030*	-	-	-	-
	7	-	-	-	2+*	6*	≥1,030*	-	-	-	-
	8	-	-	-	2+*	6*	≥1,030*	-	-	-	-

* Valor $P = 0,000155$

Tabela 40. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de quinina em concentração terapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle Negativo											
	1	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6,5	1,025	-	-	-	-
Quinina Terap	1	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6,5	≥1,030*	-	-	-	-

* Valor $P = 0,000155$

Na concentração subterapêutica testada, não foram encontradas interferências estatisticamente significantes em quaisquer dos parâmetros avaliados.

b) Comparação com o controle positivo fraco

O sulfato de quinina apresentou novamente uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) para o parâmetro proteína em concentração supratrapêutica (Tabela 41), quando comparado ao controle positivo fraco, e uma interferência negativa estatisticamente significativa para o parâmetro pH.

Tabela 41. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de quinina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	1+	-	1+	1+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
Fraco	2	1+	-	1+	1+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	3	1+	-	1+	1+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	4	1+	-	1+	1+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	5	1+	-	1+	1+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	6	1+	-	1+	1+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	7	1+	-	1+	1+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	8	1+	-	1+	1+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
Quinina	1	-*	-	1+	2+*	6*	$\geq 1,030$	-	-	+	-
Supratrap	2	-*	-	1+	2+*	6*	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	3	-*	-	1+	2+*	6*	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	4	-*	-	1+	2+*	6*	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	5	-*	-	1+	2+*	6*	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	6	-*	-	1+	2+*	6*	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	7	-*	-	1+	2+*	6*	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	8	-*	-	1+	2+*	6*	$\geq 1,030$	-	-	+	-

* Valor $P = 0,000155$

As amostras de urina suplementadas com sulfato de quinina em concentrações supratrapêutica e terapêutica deram reações falsamente diminuídas para hemoglobina (de positivo 1+ para vestígios) estatisticamente significantes ($P=0,000155$), quando comparadas ao controle positivo fraco (Tabelas 41 e 42). Esta interferência negativa ($P=0,037918$) manteve-se significativa inclusive em concentração subterapêutica (Tabela 43) para o parâmetro hemoglobina.

Tabela 42. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de quinina em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
Fraco	2	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	3	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	4	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	5	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	6	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	7	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	8	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
Quinina	1	v*	-	1+	2+*	6,5**	≥1,030	-	-	+	-
Terap	2	v*	-	1+	2+*	6,5**	≥1,030	-	-	+	-
	3	v*	-	1+	1+*	6,5**	≥1,030	-	-	+	-
	4	v*	-	1+	1+*	6,5**	≥1,030	-	-	+	-
	5	v*	-	1+	2+*	6,5**	≥1,030	-	-	+	-
	6	v*	-	1+	1+*	6,5**	≥1,030	-	-	+	-
	7	v*	-	1+	1+*	6,5**	≥1,030	-	-	+	-
	8	v*	-	1+	2+*	6**	≥1,030	-	-	+	-

* Valor $P = 0,104895$

v= vestígios

** Valor $P = 0,720901$

* Valor $P = 0,000155$

Tabela 43. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de quinina em concentração subterapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
Fraco	2	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	3	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	4	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	5	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	6	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	7	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	8	1+	-	1+	1+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
Quinina	1	1+*	-	1+	1+*	6,5	≥1,030	-	-	+	-
Subterap	2	1+*	-	1+	1+*	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	3	1+*	-	1+	1+*	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	4	v*	-	1+	1+*	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	5	v*	-	1+	2+*	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	6	v*	-	1+	1+*	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	7	v*	-	1+	1+*	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	8	v*	-	1+	1+*	6,5	≥1,030	-	-	+	-

* Valor $P = 0,720901$

v= vestígios

* Valor $P = 0,037918$

A interferência positiva na densidade, verificada em concentrações supraterapêutica e terapêutica no controle negativo, não pôde ser avaliada em relação ao controle positivo fraco, uma vez que este já apresentava densidade $\geq 1,030$.

Nos demais parâmetros, não foram encontradas interferências estatisticamente significantes.

c) Comparação com o controle positivo forte

No controle positivo forte, observou-se uma interferência negativa estatisticamente significativa ($P=0,000155$ e $P=0,010412$) no parâmetro hemoglobina, em concentrações supraterapêutica e terapêutica, respectivamente (Tabelas 44 e 45). Nos demais parâmetros, não foi observada interferência significativa em ambas as concentrações citadas.

Tabela 44. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de quinina em concentração supraterapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nítrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	3+	-	3+	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
Forte	2	3+	-	3+	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	3	3+	-	2+	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	4	3+	-	3+	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	5	3+	-	3+	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	6	3+	-	3+	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	7	3+	-	3+	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	8	3+	-	3+	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
Quinina	1	2+*	-	3+*	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
Supraterap	2	2+*	-	3+*	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	3	2+*	-	2+*	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	4	2+*	-	3+*	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	5	1+*	-	3+*	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	6	2+*	-	2+*	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	7	2+*	-	2+*	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-
	8	1+*	-	2+*	3+	6,5	$\geq 1,030$	-	-	+	-

* Valor $P = 0,234499$

* Valor $P = 0,000155$

Tabela 45. Resultados do exame químico da urina suplementada com sulfato de quinina em concentração terapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nitrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
Forte	2	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	3	3+	-	2+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	4	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	5	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	6	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	7	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	8	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
Quinina	1	2+*	-	3+*	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
Terap	2	2+*	-	3+*	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	3	3+*	-	3+*	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	4	3+*	-	3+*	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	5	2+*	-	3+*	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	6	2+*	-	3+*	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	7	2+*	-	3+*	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	8	2+*	-	3+*	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-

* Valor $P = 0,720901$

* Valor $P = 0,010412$

Na concentração subterapêutica, não houve interferência estatisticamente significativa para quaisquer dos parâmetros.

5.3.13 Ranitidina (Cloridrato)

A ranitidina (Figura 13) é um antagonista dos receptores H_2 , utilizada no tratamento de úlcera duodenal ativa e úlcera gástrica benigna, profilaxia de úlcera duodenal e estados hipersecretórios gástricos, refluxo gastroesofágico, úlcera recorrente após cirurgias e prevenção de úlceras induzidas pelo estresse (LACY et al., 2000-2001).

O cloridrato de ranitidina é um fármaco bem absorvido (cerca de 50% da dose oral). É excretado principalmente pela urina, sendo que 30% de uma dose aparece na urina na forma inalterada (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2002).

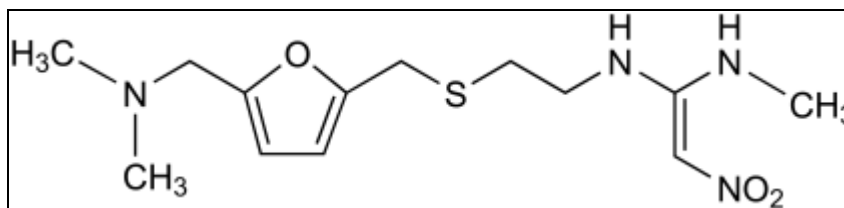


Figura 13. Estrutura química da ranitidina.

Fonte: Moffat et al., 2004.

A concentração estimada de cloridrato de ranitidina que seria obtida em 100 mL de urina por um adulto de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica em 24 h (concentração terapêutica) foi de 7 mg/dL. A partir deste valor, foram estimadas as concentrações supraterapêutica (70 mg/dL) e subterapêutica (0,7 mg/dL) a serem testadas, com base nas recomendações do protocolo adotado.

a) Comparação com o controle negativo

O cloridrato de ranitidina apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) no parâmetro densidade na concentração supraterapêutica, quando comparada ao controle negativo (Tabela 46). Nos demais parâmetros, não foi verificada interferência estatisticamente significativa.

Nas concentrações terapêutica e subterapêutica testadas, não houve interferência estatisticamente significativa nos parâmetros avaliados.

Tabela 46. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de ranitidina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nítrito	Leuco
Controle Negativo											
	1	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
Ranitidina	1	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-
Supratrap	2	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	≥1,030*	-	-	-	-

* Valor $P = 0,000155$

b) Comparação com o controle positivo fraco

O cloridrato de ranitidina novamente apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) para o parâmetro densidade (Tabela 47), quando comparado ao controle positivo fraco na concentração supratrapêutica. Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes nas concentrações terapêutica e subterapêutica nos parâmetros avaliados.

c) Comparação com o controle positivo forte

Nas concentrações testadas não houve interferências estatisticamente significantes.

Tabela 47. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de ranitidina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nítrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Fraco	2	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	3	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	4	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	5	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	6	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	7	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	8	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Cimetidina	1	v	-	1+*	1+	6	≥1,030*	-	-	+	-
Supratrap	2	v	-	1+*	1+	6	≥1,030*	-	-	+	-
	3	v	-	v*	1+	6	≥1,030*	-	-	+	-
	4	v	-	1+*	1+	6	≥1,030*	-	-	+	-
	5	v	-	v*	1+	6	≥1,030*	-	-	+	-
	6	v	-	v*	1+	6	≥1,030*	-	-	+	-
	7	v	-	1+*	1+	6	≥1,030*	-	-	+	-
	8	v	-	1+*	1+	6	≥1,030*	-	-	+	-

* Valor $P = 0,234499$

v= vestígios

* Valor $P = 0,000155$

5.3.14 Tetraciclina (Cloridrato)

A tetraciclina (Figura 14) é usada no tratamento de infecções bacterianas suscetíveis a organismos Gram-positivos e Gram-negativos; também em infecções devido a *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Rickettsia*, sendo indicada para acne, exacerbações de bronquite crônica, e tratamento de gonorréia e sífilis em pacientes alérgicos à penicilina. Também é usada concomitantemente com metronidazol, subsalicilato de bismuto e um antagonista- H_2 para o tratamento de úlcera duodenal induzida por *H. pylori* (LACY et al., 2000-2001).

A absorção do cloridrato de tetraciclina por via oral é muito boa (75-77%). O fármaco é excretado principalmente pela urina, sendo 60% na forma inalterada. A dose máxima diária é de 1 a 2 g (LACY et al., 2000-2001; KOROLKOVAS e FRANÇA, 2002).

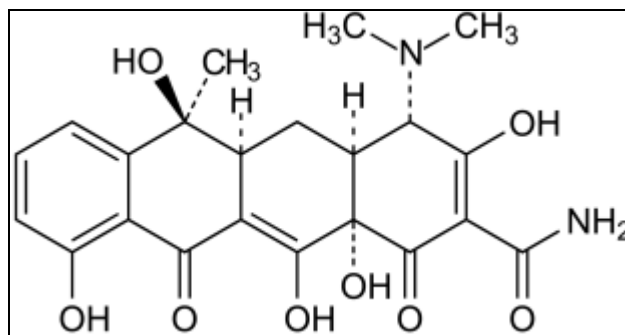


Figura 14. Estrutura química da tetraciclina.

Fonte: Moffat et al., 2004.

A concentração de tetraciclina que seria obtida em 100 mL de urina, por um adulto de 70 kg que utilizasse a máxima dose terapêutica em 24 h (concentração terapêutica) foi estimada em 70,2 mg/dL. A partir deste valor, foram estimadas as concentrações supratrapêutica (702 mg/dL) e subtrapêutica (7,02 mg/dL) a serem testadas, com base nas recomendações do protocolo adotado.

a) Comparação com o controle negativo

O cloridrato de tetraciclina apresentou uma interferência positiva estatisticamente significativa ($P=0,000155$) no parâmetro densidade e uma interferência negativa para o parâmetro pH na concentração supratrapêutica, quando comparado ao controle negativo (Tabela 48). Nos demais parâmetros não foi verificada interferência estatisticamente significativa.

Nas concentrações terapêutica e subtrapêutica testadas não houve interferência estatisticamente significativa nos parâmetros avaliados.

Tabela 48. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de tetraciclina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle negativo.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nítrito	Leuco
Controle Negativo											
	1	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	6	1,025	-	-	-	-
Tetraciclina	1	-	-	-	-	5*	≥1,030*	-	-	-	-
Supratrap	2	-	-	-	-	5*	≥1,030*	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	5,5*	≥1,030*	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	5*	≥1,030*	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	5*	≥1,030*	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	5*	≥1,030*	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	5*	≥1,030*	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	5*	≥1,030*	-	-	-	-

* Valor $P = 0,000155$

b) Comparação com o controle positivo fraco

O cloridrato de tetraciclina apresentou novamente interferência positiva estatisticamente significativa (Tabela 49) para o parâmetro densidade ($P=0,000155$) e interferência negativa estatisticamente significativa ($P=0,000155$) para o parâmetro pH, quando comparado ao controle positivo fraco, na concentração supratrapêutica. O parâmetro hemoglobina apresentou interferência negativa estatisticamente significativa ($P=0,000155$). Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros.

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes nas concentrações terapêutica e subtrapêutica nos parâmetros avaliados.

Tabela 49. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de tetraciclina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo fraco.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nítrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Fraco	2	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	3	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	4	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	5	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	6	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	7	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
	8	v	-	1+	1+	6	1,025	-	-	+	-
Tetraciclina	1	-*	-	1+*	1+	5*	≥1,030*	-	-	+	-
Supratrap	2	-*	-	1+*	1+	5*	≥1,030*	-	-	+	-
	3	-*	-	1+*	1+	5*	≥1,030*	-	-	+	-
	4	-*	-	1+*	1+	5*	≥1,030*	-	-	+	-
	5	-*	-	1+*	1+	5*	≥1,030*	-	-	+	-
	6	-*	-	1+*	1+	5*	≥1,030*	-	-	+	-
	7	-*	-	v*	1+	5*	≥1,030*	-	-	+	-
	8	-*	-	v*	1+	5*	≥1,030*	-	-	+	-

* Valor $P = 0,441803$

v= vestígios

* Valor $P = 0,000155$

c) Comparação com o controle positivo forte

No controle positivo forte, repetiu-se a interferência negativa estatisticamente significativa ($P=0,000155$) no parâmetro pH, em concentração supratrapêutica (Tabela 50). Não houve interferências estatisticamente significantes nos demais parâmetros. A interferência positiva na densidade verificada nos outros dois controles, não pôde ser avaliada, pois o próprio controle positivo forte apresentava densidade $\geq 1,030$.

Não foram encontradas interferências estatisticamente significantes nas concentrações terapêutica e subterapêutica nos parâmetros avaliados.

Tabela 50. Resultados do exame químico da urina suplementada com cloridrato de tetraciclina em concentração supratrapêutica, comparando-se com o controle positivo forte.

Amostra	Repetições	Parâmetros analisados por meio da tira reagente Multistix® 10SG									
		Hb	Cet	Gli	Prot	pH	D	Bil	Uro	Nítrito	Leuco
Controle											
Positivo	1	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
Forte	2	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	3	3+	-	3+	3+	6	≥1,030	-	-	+	-
	4	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
	5	3+	-	3+	3+	6	≥1,030	-	-	+	-
	6	3+	-	3+	3+	6	≥1,030	-	-	+	-
	7	3+	-	2+	3+	6,	≥1,030	-	-	+	-
	8	3+	-	3+	3+	6,5	≥1,030	-	-	+	-
Tetraciclina	1	3+	-	3+*	3+	5*	≥1,030	-	-	+	-
Supratrap	2	3+	-	3+*	3+	5*	≥1,030	-	-	+	-
	3	3+	-	3+*	3+	5*	≥1,030	-	-	+	-
	4	3+	-	3+*	3+	5*	≥1,030	-	-	+	-
	5	3+	-	2+*	3+	5*	≥1,030	-	-	+	-
	6	3+	-	3+*	3+	5*	≥1,030	-	-	+	-
	7	3+	-	2+*	3+	5*	≥1,030	-	-	+	-
	8	3+	-	2+*	3+	5*	≥1,030	-	-	+	-

* Valor $P = 0,441803$

* Valor $P = 0,000155$

5.4 Testes confirmatórios dos parâmetros densidade e pH por meio de diferentes metodologias

Para confirmação das interferências de pH e densidade, foram realizadas determinações utilizando pHmetro e refratômetro. Os fármacos que tiveram interferências estatisticamente significantes nestes dois parâmetros, pelo menos em relação ao controle negativo, foram comparados nos testes confirmatórios com este controle. Dois fármacos provocaram alterações nos parâmetros pH e densidade somente em relação ao controle positivo fraco e foram, então, comparados com este controle, objetivando manter as mesmas condições realizadas anteriormente. Todas as análises foram realizadas em triplicata. Os resultados dos testes são apresentados nas tabelas 51 e 52.

5.4.1 Comparação com o controle positivo fraco

O captopril em concentração supratrapêutica havia provocado um aumento no parâmetro densidade ($P= 0,001865$) em relação ao controle positivo fraco nos primeiros testes realizados (Tabela 16). Porém, nos testes confirmatórios esta interferência não foi observada (Tabela 51).

A cefalexina, na concentração terapêutica, também apresentou anteriormente, em relação ao controle positivo fraco, aumento no parâmetro densidade (Tabela 23) estatisticamente significativa ($P= 0,001865$). Nos testes confirmatórios, esta interferência não foi observada na determinação pela tira reagente, mas, no refratômetro, houve um aumento significativo ($P= 0,025348$) nos valores deste parâmetro.

Tabela 51. Testes confirmatórios de pH e densidade, utilizando a tira reativa e outras metodologias: comparação com o controle positivo fraco.

Amostra suplementada ou controle	pHmetro	pH tira	Refratômetro	Densidade tira
Captopril	5,39*	5,5**	1,022	1,025
	5,40*	5,5**	1,022	1,025
	5,40*	5,5**	1,022	1,025
Cefalexina	5,84*	6	1,023**	1,025
	5,84*	6	1,023**	1,025
	5,84*	6	1,023**	1,025
Controle	5,84	6	1,022	1,025
Positivo	5,87	6	1,022	1,025
Fraco	5,86	6	1,022	1,025

* $P= 0,121336$

* $P= 0,046302$

** $P= 0,025348$

Deve-se ressaltar que, com a tira reagente, as leituras de densidade são realizadas em intervalos correspondentes a 0,005 enquanto no *refratômetro* os intervalos lidos são de 0,001. Nos resultados obtidos anteriormente, com ambos os fármacos (tabelas 16 e 23), uma das oito determinações realizadas ficou idêntica ao controle e as demais tiveram um aumento de 0,005, eventualmente até por

“arredondamento” efetuado pelo aparelho. Como nos testes confirmatórios realizaram-se apenas três determinações, não se pode descartar a possibilidade de obter novamente resultados semelhantes aos primeiros, se fossem realizadas mais repetições.

O pH das amostras suplementadas com fármacos na determinação pela fita pode ser considerado como “de acordo” com o pHmetro, considerando-se o arredondamento dos valores obtidos com este aparelho. No parâmetro pH, a leitura realizada pela tira tem intervalos de 0,5 e, no pHmetro, estes intervalos são de 0,01.

O captopril apresentou em relação ao controle positivo fraco, uma diminuição de 0,5 nos valores de pH determinados com a tira nos testes confirmatórios ($P= 0,025348$). Esta diminuição, nos testes preliminares, não havia sido significativa (tabela 18). Deve-se levar em conta o fato de que o aparelho leitor de fitas “arredonda” os resultados e que, sem a realização de testes com pHmetro, não conseguimos demonstrar os valores exatos de pH, podendo assim, eventualmente, algumas interferências passarem despercebidas.

Convém ressaltar que essas interferências encontradas nos parâmetros densidade e pH não seriam clinicamente significantes, considerando os valores do controle. Mas, se as amostras de urina usadas como controle apresentassem valores limítrofes de pH e densidade, poder-se-ia ter interferências com relevância clínica.

5.4.2 Comparação com o controle negativo

Para o controle negativo (tabela 52), pode-se dizer que as determinações com pHmetro e refratômetro confirmaram os valores obtidos com a tira reagente, considerando-se os arredondamentos dos valores.

Tabela 52. Testes confirmatórios de pH e densidade, utilizando diferentes metodologias: comparação com o controle negativo.

	pHmetro	pH tira	Refratômetro	Densidade tira
Amantadina (Cloridrato)	5,87*	6	1,021***	≥1,030***
	5,87*	6	1,021***	≥1,030***
	5,87*	6	1,021***	≥1,030***
Atropina (Sulfato)	5,90*	6	1,020	1,025***
	5,89*	6	1,020	1,025***
	5,88*	6	1,020	1,025***
Carbonato de Lítio	7,30**	7,5***	1,018***	1,015***
	7,28**	7,5***	1,018***	1,015***
	7,30**	7,5***	1,018***	1,015***
Cimetidina	6,59*	7***	1,022***	≥1,030***
	6,59*	7***	1,022***	≥1,030***
	6,59*	7***	1,022***	≥1,030***
Ciprofloxacino (Cloridrato)	5,66**	5,5***	1,022***	≥1,030***
	5,67**	6***	1,022***	≥1,030***
	5,67**	6***	1,022***	≥1,030***
Cloroquina (Difosfato)	5,79*	6	1,021***	≥1,030***
	5,79*	6	1,021***	≥1,030***
	5,79*	6	1,021***	≥1,030***
Efedrina (Cloridrato)	5,85*	6	1,020	1,025***
	5,85*	6	1,020	1,025***
	5,85*	6	1,020	1,025***
Metformina (Cloridrato)	5,88**	6	1,024***	1,025***
	5,88**	6	1,024***	1,025***
	5,88**	6	1,024***	1,025***
Metoclopramida (Cloridrato)	5,87**	6***	1,020	≥1,030***
	5,86**	5,5***	1,020	≥1,030***
	5,86**	6***	1,020	≥1,030***
Quinina (Sulfato)	5,86*	6	1,020	≥1,030***
	5,86*	6	1,020	≥1,030***
	5,86*	6	1,020	≥1,030***
Ranitidina (Cloridrato)	5,81**	6	1,020	1,025***
	5,82**	6	1,020	1,025***
	5,82**	6	1,020	1,025***
Tetraciclina (Cloridrato)	4,77**	5***	1,020	≥1,030***
	4,76**	5***	1,020	≥1,030***
	4,76**	5***	1,020	≥1,030***
Controle Negativo	5,89	6	1,020	1,020
	5,89	6	1,020	1,020
	5,88	6	1,020	1,020

*P=0,637352 **P=0,113847 ***P=0,512691

*P=0,033896 **P=0,043115 ***P=0,025348

Na tabela 52 pode-se verificar que todos os fármacos retestados confirmaram a ocorrência de interferências nos valores de densidade realizados com a tira reagente, em relação ao controle negativo. Porém, em relação ao refratômetro, apenas o cloridrato de amantadina, cimetidina, cloridrato de ciprofloxacino, difosfato de cloroquina e cloridrato de metformina apresentaram interferências positivas estatisticamente significativas. Entretanto, os valores obtidos com o refratômetro foram muito semelhantes aos do controle, exceto para o cloridrato de metformina, que, por arredondamento, passaria a 1,025. O único fármaco que apresentou diminuição no valores de densidade (carbonato de lítio) também teve confirmada esta diminuição dos valores com a tira reagente, bem como na leitura do refratômetro (diminuição de 0,002).

Já os fármacos sulfato de atropina, cloridrato de efedrina, cloridrato de metoclopramida, sulfato de quinina, cloridrato de ranitidina e cloridrato de tetraciclina não apresentaram aumento nos valores de densidade obtidos através do refratômetro.

O pH havia apresentado, nos testes preliminares, alterações significativas devido à suplementação com carbonato de lítio e cimetidina (interferências positivas) e cloridrato de ciprofloxacino, sulfato de quinina e cloridrato de tetraciclina (interferências negativas). Porém, nos testes confirmatórios (Tabela 52), a interferência com a tira reagente ocorreu somente para o carbonato de lítio, cimetidina e cloridrato de tetraciclina. Já em relação ao pHmetro, os fármacos interferentes reproduziram aquelas alterações anteriormente verificadas, com destaque para o carbonato de lítio, cimetidina e cloridrato de tetraciclina. Outros fármacos apresentaram interferências sutis, porém, estatisticamente significantes, como difosfato de cloroquina e cloridratos de amantadina, efedrina, metoclopramida e ranitidina.

Convém salientar que, ao se compararem as duas metodologias, a análise da densidade pelas tiras reativas apresentou maior interferência dos fármacos estudados. Em relação ao pH, as interferências estatisticamente significantes ocorreram mais em relação ao pHmetro, porém, a maioria delas não pode ser considerada clinicamente

relevante, com exceção do carbonato de lítio, cimetidina e cloridrato de tetraciclina, que, no caso de valores limítrofes, poderiam tornar-se preocupantes.

6 DISCUSSÃO

Atualmente, existe no mercado um grande número de tiras reagentes utilizadas em urinálise: WL® Test 9 (WL Imunoquímica), Urofit® 10 (Biobrás), Rapignostic® Total-Screen (Behring), Human-Test® Combina 10 M (Human), Urine-strip® AR (Wiener Lab.), entre outras. Entre as mais tradicionais no mercado brasileiro, estão Combur® 10 Test (Boehringer) e Multistix® 10 SG (Bayer). Esta última foi avaliada em nosso trabalho por estar sendo utilizada na rotina do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário-UFSC.

A tira analisada possui áreas teste para determinações urinárias de densidade, pH, proteína, glicose, hemoglobina, nitrito, leucócitos, cetonas, urobilinogênio e bilirrubina. Para os últimos 4 parâmetros, não foi possível a suplementação com analitos nos controles positivos preparados.

Observaram-se interferências estatisticamente significantes dos fármacos testados em seis dos parâmetros urinários avaliados pela tira reagente utilizada. São eles: corpos cetônicos, densidade, glicose, hemoglobina, pH e proteína.

6.1 Cetonas

O termo “corpos cetônicos” engloba três produtos intermediários do metabolismo das gorduras: acetona, ácido acetoacético e ácido beta-hidroxibutírico. A excessiva formação desses compostos por distúrbios no metabolismo dos carboidratos e lipídios provoca o aumento na concentração sanguínea (cetonemia), com o conseqüente aumento de excreção urinária (cetonúria). As razões clínicas para o aumento destes compostos incluem a incapacidade de metabolizar carboidratos, como ocorre no *diabetes mellitus*, aumento da perda de carboidratos por vômito e ingestão insuficiente de carboidratos associada a carência alimentar e redução de peso (MOTTA, 2003; STRASINGER, 1996).

A determinação urinária de cetonas utiliza o nitroprussiato de sódio, baseado em sua reação em meio alcalino com ácido acetoacético e, em menor intensidade, com a

acetona, sendo denominado teste de Legal. Esse teste não é específico para corpos cetônicos, e algumas substâncias endógenas (fenilcetonas) e fármacos são conhecidos por causar interferências. Fármacos que contenham um ou mais grupos sulfidríla (-SH ou tiol) livres, como por exemplo, captopril, mesna, N-acetilcisteína, dimercaprol e penicilamina, reagem diretamente com o nitroprussiato (CSAKO e ELIN, 1996).

6.1.1 Captopril

Apenas o captopril, dentre os fármacos avaliados, produziu interferências no parâmetro cetona (Figura 15), sendo esta interferência falso-positiva.

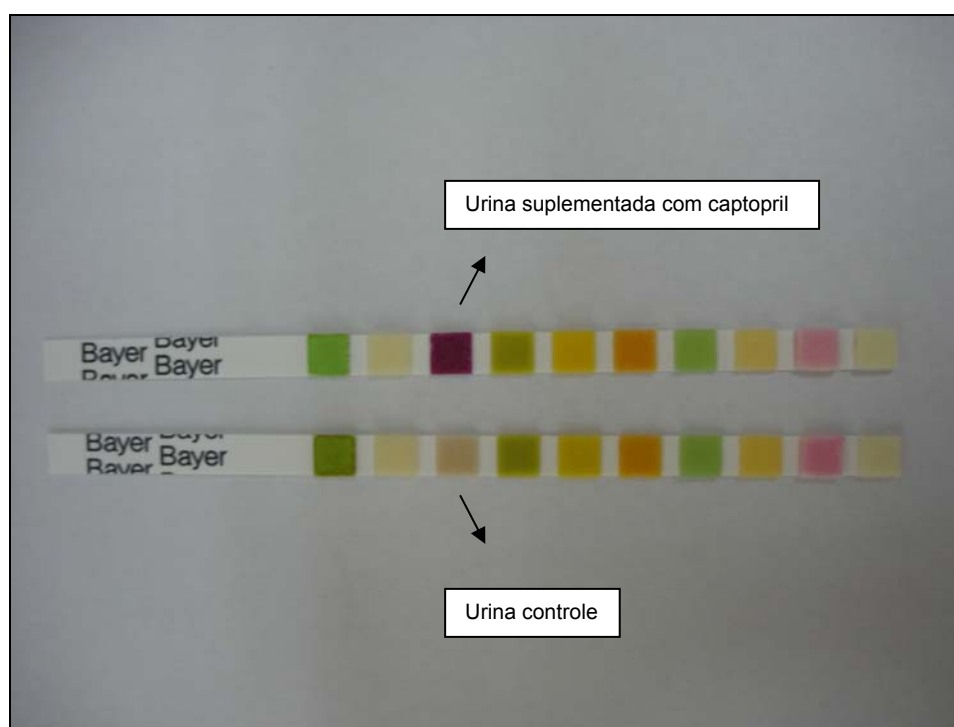


Figura 15. Interferência falso-positiva na urina suplementada com captopril, comparada com o controle positivo fraco: as setas apontam para o campo correspondente à determinação de cetonas.

A forte reação para cetonas pode ser explicada, então, pelo fato do nitroprussiato de sódio, reagente utilizado para detecção na tira, reagir com o captopril, tanto que a

reação com nitroprussiato é indicada como teste de identificação do captopril (MOFFAT et al., 2004). Esta interferência já foi relatada por outros autores com diferentes tiras: N-Multistix® SG, Acetest®, Chemstrip® 9, Multistix® 10 SG, entre outras (CSAKO, 1987; LACY et al., 2000-2001; YOUNG, 2000).

Warren (1980) observou nove pacientes em uso de captopril, em monoterapia ou em combinação com um diurético e propranolol, por um período médio de 10 meses. Durante este período, ele observou a ocorrência de positividade para cetonas na urina destes pacientes pelo teste do nitroprussiato em meio alcalino. Em 18 análises de urina, não se obteve uma única reação negativa para cetonas. Em estudo com captopril, mercaptoetanol e cisteína, houve, em todos eles, reação positiva para cetonas, sugerindo que o grupo sulfidrila estava ocasionando a reação falso-positiva.

O captopril, um fármaco inibidor da ECA, como outros tióis, sofre rápida oxidação a metabólitos dissulfeto tanto *in vitro* quanto *in vivo* (KOK et al., 1997). O lisinopril, outro fármaco inibidor da ECA também foi testado neste estudo; porém não provocou interferência na reação com o nitroprussiato de sódio, uma vez que, apesar de fazerem parte da mesma classe terapêutica, um dos aspectos que os diferenciam é o fato do captopril possuir o grupamento sulfidrila (Figura 4). Isto reforça a evidência de que o efeito interferente seja devido à presença do grupo sulfidrila em sua estrutura.

Um outro estudo demonstrou que o fármaco mesna e compostos contendo grupos sulfidrila, em meio alcalino, reagiram com o nitroprussiato e produziram uma cor vermelho-violeta. A reação ocorreu tanto no teste de Legal convencional (feito em tubos), quanto em modificações comerciais, como as tiras reagentes para cetona. Revelou ainda que, em geral, a presença de grupos ácidos, como -COOH e $\text{-SO}_3\text{H}$ na estrutura de compostos parece aumentar a reatividade de compostos -SH livre com nitroprussiato (CSAKO, 1987). Como o captopril apresenta grupo -COOH é provável que este também contribua para a forte reação falso-positiva encontrada neste trabalho com o captopril, tanto em concentração supratrapêutica quanto terapêutica.

Na bula da tira utilizada, há relato de que falsos resultados de traços (vestígios) podem ocorrer com amostras de urinas altamente pigmentadas ou contendo altas concentrações de metabólitos do levodopa. Nenhuma referência é feita em relação ao fármaco captopril, embora na literatura consultada a interferência deste em determinações de cetonas na urina pelo método do nitroprussiato seja descrita para diversas tiras reagentes.

Resultados falsamente elevados de cetonas implicam o risco de uma interpretação errônea do exame do paciente, principalmente pelo fato da interferência ter ocorrido em concentrações terapêuticas. Isto é preocupante já que o captopril pode diminuir ou interromper a progressão da doença renal em pacientes com diabetes insulino-dependente com nefropatia estabelecida, sendo proposta assim a terapia com captopril nestes pacientes (LEWIS et al., 1993). No início da década de 90, o presidente da *American Diabetes Association* (ADA) sugeriu o uso do captopril em pacientes com nefropatia diabética, aumentando assim o número de pacientes diabéticos utilizando captopril (CSAKO e ELIN, 1996). Esta preocupação deve ser considerada uma vez que um aumento na concentração de cetonas pode significar tanto uma acidose diabética, quanto falta de controle da dosagem de insulina por pacientes diabéticos (STRASINGER, 1996). Assim, tal interferência analítica, se passasse despercebida, poderia conduzir a uma tomada de decisão equivocada.

Csako (1990) relata dois casos em que pacientes fizeram uso de fármacos contendo compostos sulfidríla, ocasionando uma falsa reação positiva para cetonas. Em um dos casos, esta falsa reação não foi detectada, levando à administração de insulina ao paciente, com subsequente desenvolvimento de hipoglicemia, demonstrando que uma interpretação errônea de testes de cetona pode ter sérias consequências clínicas. O autor ressalta ainda a necessidade do desenvolvimento de técnicas mais específicas para o ensaio de corpos cetônicos.

Em trabalho anterior, Csako (1987) mostra maneiras de diferenciar uma verdadeira reação positiva de tais interferências pelas metodologias utilizadas. No caso

de tiras reativas, a reação é lida em um tempo recomendado. Então, uma gota de ácido acético glacial é adicionada na tira e, em seguida, uma mudança de cor ocorre entre 15 e 60 segundos. No caso de presença de corpos cetônicos, a cor vermelho-violeta intensifica após a acidificação; em contraste, a cor rapidamente desbota para um vermelho-cereja e, eventualmente, desaparece depois da acidificação se fármacos contendo compostos sulfidríla estiverem presentes. Obviamente, a adaptação em leitores de tira torna-se difícil.

Poon e Hinberg (1990) demonstraram que a adição de iodoacetato elimina completamente a interferência de fármacos contendo compostos sulfidríla com fitas para cetonas Chemstrip®. Eles sugerem que o iodoacetato elimina esta interferência por reagir com o grupo sulfidríla livre, formando derivados covalentes. Devido à inicial formação de cor que gradualmente desaparece, eles sugerem que o iodoacetato pode também quebrar o complexo de cor formado entre o grupo sulfidríla e o nitroprussiato. Nesse trabalho não foram encontrados bons resultados com a tira para cetonas Ames Multistix. O uso de iodoacetato, segundo os autores, deve ser restrito a tiras que avaliem somente corpos cetônicos, uma vez que o iodoacetato interfere com o pH, podendo interferir em outros testes da tira.

6.2 Densidade

Nas urinas suplementadas, o parâmetro densidade apresentou alterações, em relação aos controles, com diferentes fármacos (Tabela 53), podendo ser verificada a ocorrência de reações, tanto falso-positivas, quanto falso-negativas.

A densidade pode ser definida como a razão entre o peso de determinado volume de soluto (no caso, urina) e o mesmo volume de água destilada (DOSSIN et al., 2003; GOUDEN e NEWALL, 1983).

A avaliação da concentração urinária é parte integral do estudo da urina e fornece informações importantes sobre a capacidade renal de concentração ou diluição e, conseqüentemente, da função renal (CHADHA et al., 2001).

Tabela 53. Fármacos que apresentaram interferências no parâmetro densidade.

Fármacos	Concentrações testadas (mg/dL)	Interferência
Amantadina (Cloridrato)	138	Falso-positiva
Atropina (Sulfato)	15	Falso-positiva
Captopril	123	Falso-positiva
Carbonato de lítio	175	Falso-negativa
Cefalexina	263	Falso-positiva
Cimetidina	443	Falso-positiva
Ciprofloxacino (Cloridrato)	346	Falso-positiva
Cloroquina (Difosfato)	277 27,7	Falso-positiva Falso-positiva
Efedrina (Cloridrato)	81	Falso-positiva
Metformina (Cloridrato)	654	Falso-positiva
Metoclopramida (Cloridrato)	45,7	Falso-positiva
Quinina (Sulfato)	138 13,8	Falso-positiva Falso-positiva
Ranitidina (Cloridrato)	70	Falso-positiva
Tetraciclina (Cloridrato)	702	Falso-positiva

A densidade é importante por várias razões: 1) trata-se de um parâmetro que permite avaliar a função tubular renal; 2) a incapacidade de concentrar a urina pode acompanhar certas doenças, como diabetes insípido ou, em certas ocasiões,

hipertireoidismo grave e anemia falciforme; 3) pode afetar outros parâmetros no exame de urina. Assim, por exemplo, uma amostra de maior densidade pode fornecer resultados mais elevados do que outra amostra menos densa para certas substâncias, como as proteínas, embora a quantidade de proteína excretada em 24 horas possa ser a mesma em ambos os casos (RAVEL, 1997).

O “padrão ouro” na determinação da concentração urinária é medido pela sua osmolaridade. Entretanto, na prática, a concentração urinária é estimada pela medida da densidade, seja por método direto (urodensímetro) ou por um método indireto, por meio do uso de refratômetro ou tiras reativas (CHADHA et al., 2001).

Os métodos usuais para determinação da densidade urinária na prática laboratorial são: refratômetro e utilização de tiras reativas. O urodensímetro não é muito utilizado, pois requer um volume grande de amostra (o que pode ser problema em casos de oligúria). Daí a preferência por métodos que exigem apenas poucos mililitros ou, até mesmo, algumas gotas de urina (RACHID et al., 1989).

O refratômetro determina a concentração das partículas dissolvidas na amostra, mas faz isso medindo o índice de refração, que se faz por meio da comparação da velocidade da luz no ar com a velocidade da luz na solução (STRASINGER, 1996). O grau de refração é proporcional ao número e tipo de partículas (a estrutura química da molécula e o número de duplas ligações) dissolvidas na urina (CHADHA et al., 2001). Partículas de alto peso molecular (proteínas e glicose) podem interferir na precisão das leituras pelo refratômetro (ROESSINGH et al., 2001). Contrastes radiográficos, dextrano, bem como certas soluções injetáveis com eletrólitos de alto peso molecular, podem aumentar os valores de densidade (STRASINGER, 1996).

A avaliação da densidade urinária por meio de tiras reativas baseia-se na modificação do percentual de ionização de certos poliácidos (metil-vinil-éter-maléico anidro, no caso da tira avaliada), que se ioniza proporcionalmente à quantidade de íons em solução, produzindo íons hidrogênio que provocam uma queda no pH (Figura 16),

detectada pelo indicador azul de bromotimol (MOTTA, 2003; STRASINGER, 1996). O fabricante da tira Multistix® 10 SG menciona a necessidade de adicionar 0,005 ao valor da densidade em urinas com $\text{pH} \geq 6,5$ para melhorar a precisão. Em leituras instrumentais, esta correção é feita automaticamente. Urinas alcalinas altamente tamponadas podem causar baixas leituras, enquanto a presença de quantidade moderada de proteínas (100 – 750 mg/dL) pode causar leituras elevadas.

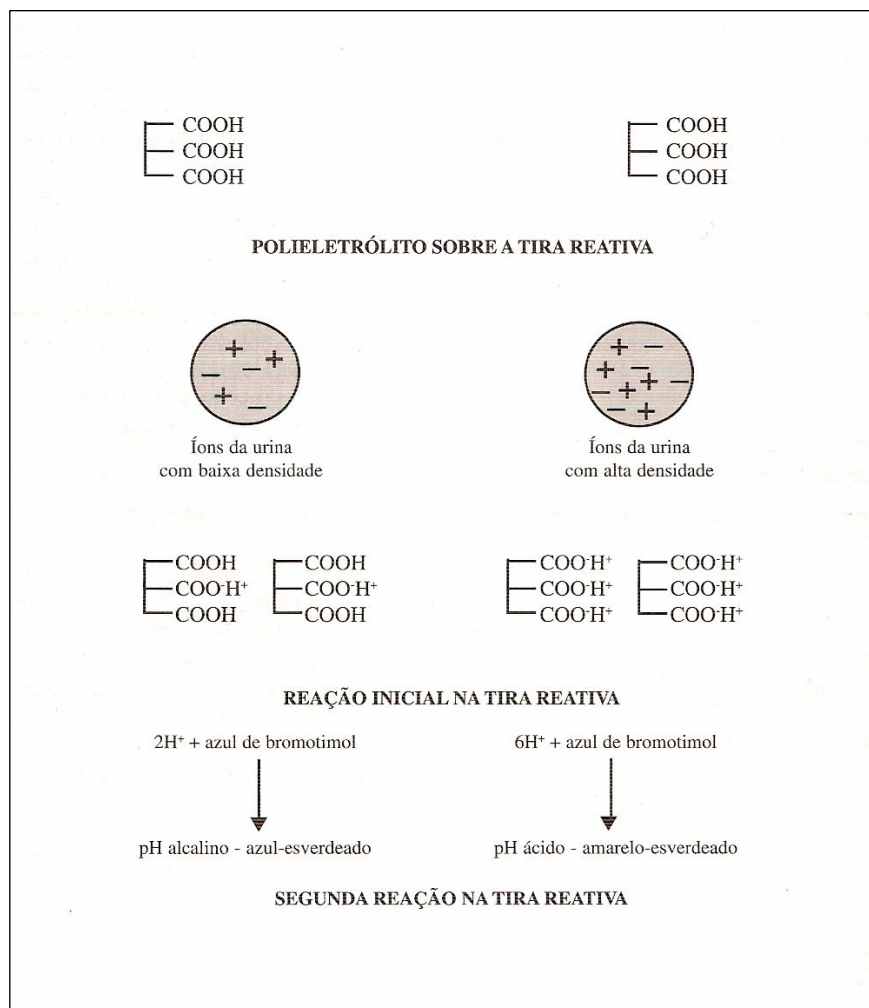


Figura 16. Diagrama da prova de densidade com tira reativa.
Fonte: Strasinger, 1996.

A tabela 53 apresenta os fármacos que provocaram alteração de densidade da urina, quando comparados aos controles.

Todos os valores apresentados, porém, são considerados clinicamente como semelhantes, uma vez que os valores de referência situam-se entre 1,001 a 1,030. Nas leituras manuais, os valores variam de 1,000 a 1,030, com intervalos de 0,005. Nas leituras automatizadas, o intervalo é o mesmo, mas os valores variam de $\leq 1,005$ a $\geq 1,030$.

Convém ressaltar que todos os fármacos citados causaram modificações nos valores de densidade urinária medidos por meio da tira, o que nem sempre foi demonstrado pelo refratômetro. Os valores mais próximos encontrados, comparando-se as duas metodologias, foram os do cloridrato de metformina (Tabela 52).

O único fármaco testado que apresentou diminuição nos valores de densidade foi o carbonato de lítio. Esta diminuição foi também observada na leitura com o refratômetro (1,020 para 1,018). Existem relatos de diminuição considerada fisiológica da densidade em pacientes tratados com carbonato de lítio (Vestergaard et al., 1979). A diminuição analítica da densidade, encontrada nos resultados com a tira reativa, pode ser, ao menos parcialmente, justificada pela mudança de pH ocorrida. O pH aumentou na presença do fármaco (tabelas 20, 21 e 22) ocasionando, assim, a diminuição relativa de íons H^+ em solução, que é detectada pela mudança de pH por meio do indicador azul de bromotimol.

As opiniões comparando diferentes metodologias para determinação da densidade variam bastante. Gounden e Newall (1983) compararam uma metodologia recente naquela época (tira reativa – introduzida no mercado em 1980 por Ames, Division of Miles Laboratories), com metodologias já existentes (hidrometria e refratometria). Na comparação realizada, a tira teste para medida da densidade teve uma performance equivalente aos métodos tradicionais. Em outro estudo de comparação, os autores também encontraram boas correlações entre determinação da densidade com a tira e outras metodologias, não sendo afetada pela presença de grandes quantidades de proteína e glicose, nem por contrastes radiográficos, mas requerendo um aumento de 0,005 em urinas com $pH \geq 6,5$ (ITO et al., 1983).

Em um estudo realizado na Universidade Federal de Santa Catarina, comparou-se a refratometria com a tira reativa em amostras de indivíduos saudáveis de ambos os sexos. Os autores concluíram que, apesar de serem metodologias diferentes, nas condições estudadas os resultados não diferiram estatisticamente (ROVARIS et al., 2001). Em outro estudo comparativo, McCrossin e Roy (1985) verificaram que hidrometria, refratometria e osmolaridade refletiram com confiança o grau de concentração urinária. A tira testada (N-Multistix® SG) não foi considerada confiável para valores de densidade entre 1,010 e 1,025, mas, além destes valores, apresentou bom desempenho nas circunstâncias testadas. Roessingh e colaboradores (2001) consideraram não confiáveis resultados da tira reativa para densidade, tanto manualmente, quanto lida por aparelho automatizado (Clinitek 50). A precisão da tira não melhorou com a correção de 0,005 na densidade para urinas com $\text{pH} \geq 6,5$, como recomendado pelo fabricante.

Nos testes confirmatórios, foi possível verificar a ampla interferência dos fármacos quando é utilizada a metodologia das tiras reagentes, sendo que, com o refratômetro, somente alguns fármacos apresentaram interferência. Sendo assim, podemos concluir que o método menos propenso a sofrer interferências no parâmetro densidade é a refratometria, corroborando o achado de alguns autores (McCROSSIN e ROY, 1985; ROESSING et al., 2001), que afirmam ser este método mais confiável. Cabe ressaltar que, clinicamente, temos valores semelhantes, a não ser nos casos em que o resultado do aparelho leitor de tiras foi $\geq 1,030$, podendo estar ou não dentro dos valores normais, já que o valor igual a 1,030 é considerado normal. Em relação ao refratômetro, todos os valores podem ser considerados clinicamente semelhantes.

Alguns fármacos (amantadina, sulfato de atropina, cimetidina, cloridrato de ciprofloxacino, difosfato de cloroquina, cloridrato de efedrina, cloridrato de metformina, cloridrato de metoclopramida, sulfato de quinina, cloridrato de ranitidina e cloridrato de tetraciclina) apresentam potencial de interferência positiva na determinação de densidade com a tira Multistix® 10 SG, sendo os valores determinados com o refratômetro inferiores aos da tira. Este potencial é maior para o sulfato de quinina e o

difosfato de cloroquina uma vez que estes fármacos também produziram interferências em concentrações estimadas como terapêuticas. Em amostras com densidade no limite de normalidade, tal interferência poderá ser clinicamente relevante.

A potencial interferência negativa do carbonato de lítio foi verificada em concentrações terapêuticas e uma pequena redução foi também encontrada com o refratômetro, o que, em princípio, não seria esperado, já que a adição do fármaco à amostra torna-a mais concentrada. Entretanto, alguns fármacos com altas doses terapêuticas (como a amoxicilina) não causam elevação da densidade da urina pela fita, enquanto outros fármacos de baixa dose terapêutica (suplementados em concentrações proporcionalmente mais baixas), como o cloridrato de metoclopramida, elevaram os valores de densidade urinária determinadas com a tira reagente.

Estes fatos parecem reforçar as evidências de que as determinações de densidade com as tiras para urinálise não podem ser consideradas tão confiáveis.

6.3 Glicose

Os açúcares são componentes normais da urina em concentrações pequenas (<30 mg/dL). Sendo moléculas pequenas, a glicose e outros açúcares são facilmente filtrados através dos glomérulos. Para evitar a perda, os carboidratos são reabsorvidos por mecanismos de transporte ativo nos túbulos proximais (MOTTA, 2003; RAVEL, 1997).

A glicosúria é observada mais comumente no *diabetes mellitus*. O nível sangüíneo em que cessa a reabsorção tubular é chamado de “limiar renal”; no caso da glicose, é de 160 a 180 mg/dL. Quando a concentração de glicose ultrapassa este valor, ocorre filtração de glicose em grau suficiente para exceder a transferência tubular máxima habitual para a reabsorção de glicose, de modo que o excesso permanece na urina (HENRY, 1999; LIMA et al., 2001; STRASINGER, 1996).

Testes com tiras reagentes fornecem evidências confiáveis de mudanças patológicas na composição da urina e são muito aplicados para triagem, monitoramento de terapia e investigação de rotina (PENDERS et al., 2002; YAMANE et al., 1988). Devido à sua utilidade na detecção e no controle do *diabetes mellitus*, o teste de glicosúria é uma análise bioquímica realizada com grande frequência (STRASINGER, 1996).

O parâmetro glicose sofreu interferências falso-negativas de alguns fármacos (Tabela 54), todos na maior concentração testada (dita supratrapêutica).

Tabela 54. Fármacos que apresentaram interferências no parâmetro glicose.

Fármacos	Concentrações testadas (mg/dL)	Interferência
Captopril	123	Falso-negativa
Ciprofloxacino (Cloridrato)	346	Falso-negativa
Cloroquina (Difosfato)	277	Falso-negativa

Muitos fármacos têm sido citados por interferir com testes utilizados na detecção da glicose na urina, nos testes de redução do cobre ou testes com a glicose-oxidase. A tira reagente empregada no trabalho utiliza a segunda metodologia. Fármacos podem interferir com testes de glicose-oxidase por inibir a glicose-oxidase ou peroxidase. Resíduos de limpeza em frascos de urina podem causar resultados falso-positivos, como peróxido de hidrogênio e hipoclorito de sódio (ROTBLATT e KODA-KIMBLE, 1987; VIZCAÍNO et al., 2000). Alguns fármacos e seus metabólitos na urina são substâncias redutoras que poderiam inibir a reação de glicose-oxidase-peroxidase na tira e causar resultados falso-negativos (LI e HUANG, 1997), entre eles, o ácido acetilsalicílico, o ácido ascórbico, L-DOPA, metildopa, ácido nalidíxico e probenecida (HAGEMANN e REIMANN, 1992; MARTINELLO e SILVA, 2006; YOUNG, 2000).

6.3.1 Captopril

Alguns autores já relataram a ação antioxidante de compostos contendo sulfidril, entre eles o captopril (BARTOSZ et al., 1997; MAK et al., 1990; MENSHIKOVA e SALAMA, 2000).

Em um estudo realizado com ratos Zucker obesos (modelo animal de obesidade e resistência à insulina), Henriksen e Jacob (1995) demonstraram que, após administrações orais de captopril, tanto aguda quanto subcrônica (14 dias), o fármaco aumentou significativamente a atividade de transporte da glicose, estimulada por insulina no músculo esquelético resistente à insulina dos animais. Os dados reforçam a idéia de que inibidores da ECA afetam o sistema de transporte de glicose no músculo esquelético e podem ajudar a explicar a ação observada de inibidores da ECA na melhora da utilização da glicose em pacientes diabéticos não-insulino dependentes.

Neste estudo, o captopril apresentou reação falso-negativa, quando comparado ao controle positivo fraco. Esta reação pode ter ocorrido pelo fato do captopril ser um fármaco que contém grupamento sulfidril (figura 4) e apresentar ação antioxidante. Convém ressaltar que esta interferência é analítica e ocorreu somente na maior concentração testada (supraterapêutica). Não foram encontradas na literatura referências às concentrações de captopril usualmente atingidas na urina dos pacientes, de modo que não se pode ter certeza sobre a probabilidade de que pacientes recebendo doses terapêuticas de captopril venham a atingir na urina a concentração testada. Amini et al. (1999) relataram a dificuldade da quantificação do captopril em fluidos biológicos com espectrofotometria Ultravioleta (UV), devido à pequena concentração no plasma e ausência de grupos funcionais com propriedades de absorção no espectro UV. Vários outros trabalhos pesquisados focam a metodologia, sem fazer referência a valores obtidos com análise de amostras de pacientes. Ainda assim, é possível que tal concentração venha a ser encontrada em situações específicas, como superdosagem ou mesmo em casos de interação medicamentosa com aumento da absorção do fármaco.

O fato do captopril provocar uma falsa reação negativa para a glicose é preocupante, um vez que pacientes que, porventura, não estivessem com a glicemia normalizada, poderiam ser erroneamente considerados como pacientes compensados, impedindo assim uma necessária mudança nos hábitos alimentares ou correção da terapêutica utilizada.

6.3.2 Cloridrato de ciprofloxacino

6.3.2.1 Interferências fisiológicas relatadas

As fluorquinolonas são uma das classes de agentes antimicrobianos mais comumente prescritas (MITSCHER, 1995). Alterações nas concentrações sanguíneas de glicose com fluoroquinolonas têm sido descritas, principalmente para gatifloxacino e ciprofloxacino (COBLIO et al., 2004; SMITH e LOMAESTRO, 2003). Também interações farmacodinâmicas entre ciprofloxacino e glibenclamida, resultando em hipoglicemia, têm sido relatadas. No caso da necessidade do uso de ciprofloxacino por pacientes diabéticos em uso de glibenclamida, o monitoramento da glicemia se faz necessário (ROBERGE et al., 2000).

Hipoglicemia também tem sido relatada com outras fluoroquinolonas combinadas a hipoglicemiantes orais. Lawrence et al. (2006) reportam um caso de severa hipoglicemia em paciente idoso, presumivelmente devido ao uso de levofloxacino em paciente fazendo uso de glibenclamida.

Em relação às fluoroquinolonas, o exato mecanismo pelo qual elas causam efeito na regulação da glicose é desconhecido. Tem sido sugerido que as fluoroquinolonas poderiam causar hipoglicemia por um efeito estimulatório direto nas células β -pancreáticas, causando um aumento da liberação endógena de insulina e diminuição da concentração sérica de glicose (SMITH e LOMAESTRO, 2003).

A quinina, que apresenta alguma semelhança estrutural com a classe das fluoroquinolonas (Figura 17), tem sido associada com episódios de hipoglicemia e hiperinsulinemia. Ela parece estimular a liberação de insulina por inibição dos canais de potássio sensíveis a trifosfato de adenosina (ATP). Smith e Lomaestro (2003) sugerem que o elemento estrutural comum a estes derivados do núcleo quinolínico poderia estar envolvido na ligação destes compostos aos canais de potássio sensíveis a ATP, o que explicaria a interferência fisiológica destas substâncias na glicose sérica, conforme compilação de Young (2000).

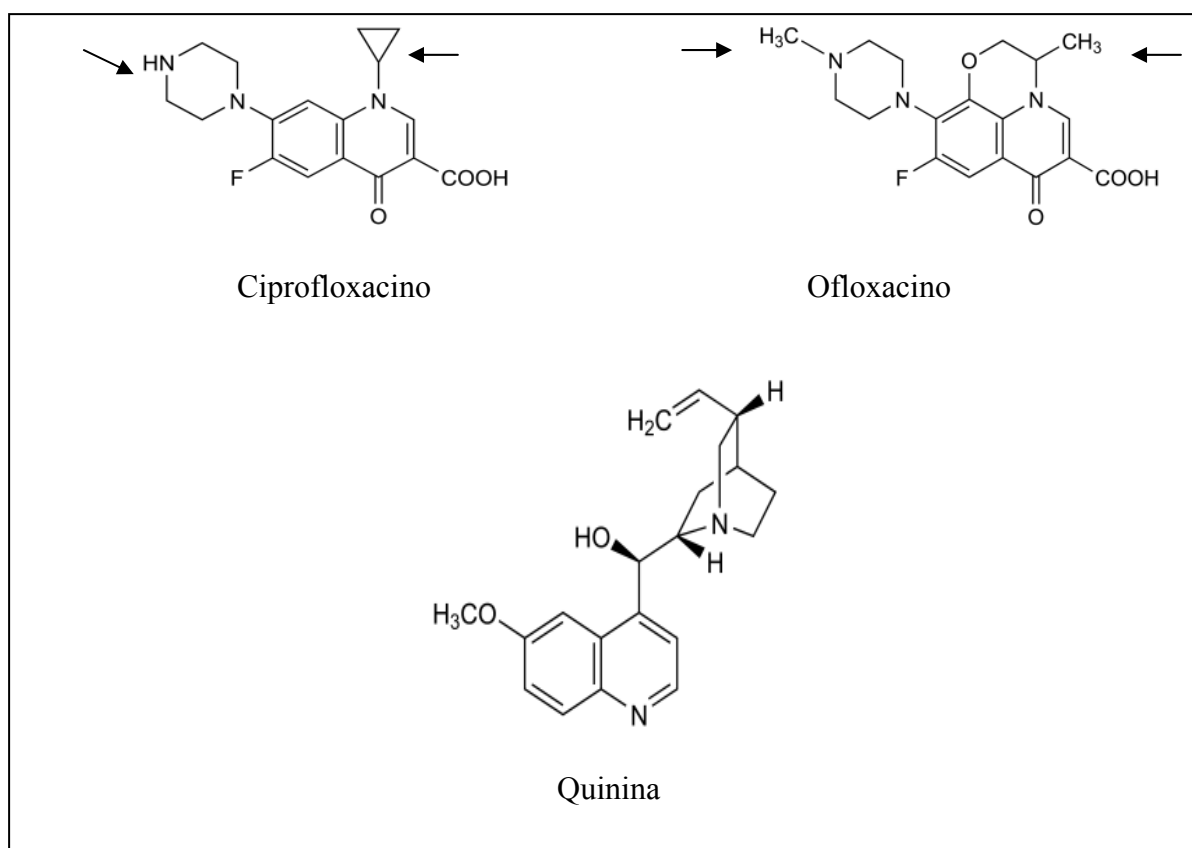


Figura 17. Estruturas químicas de ciprofloxacino, ofloxacino e quinina.

Fonte: Moffat et al., 2004.

6.3.2.2 Interferência analítica

Neste estudo, encontrou-se uma interferência analítica negativa, estatisticamente significativa, no parâmetro glicose para o ciprofloxacino, na maior concentração testada; porém, a quinina não apresentou interferência estatisticamente significativa neste parâmetro. O ofloxacino, que também foi testado neste trabalho, não apresentou interferência na glicose em quaisquer das concentrações testadas. Entretanto, segundo Young (2000), foi relatado aumento fisiológico da glicose na urina de aproximadamente 1% dos pacientes tratados com ofloxacino.

Neste trabalho, a maior concentração testada de ofloxacino foi de 53,3 mg/dL, enquanto para o ciprofloxacino foi de 346 mg/dL. Na urina suplementada com ciprofloxacino em concentração terapêutica (34,6 mg/dL, que é um pouco inferior à concentração supratrapêutica do ofloxacino), não foi detectada interferência significativa.

Este fato dificulta a avaliação do potencial de interferência em relação à comparação de aspectos estruturais. Não obstante, duas diferenças podem ser apontadas, ambas relacionadas aos substituintes em átomos de nitrogênio (Figura 17). Em condições fisiológicas, o ciprofloxacino sofre oxidação no carbono α ao grupo NH do anel piperazínico (ANADÓN et al., 2001). Eventualmente esta mesma porção poderia estar sendo oxidada *in vitro* nas condições do ensaio da glicose urinária, mas esta hipótese teria de ser testada.

O ciprofloxacino não apresenta em sua estrutura o grupo -N-N-, ao qual já fora atribuída as interferências analíticas de gliclazida e tolazamida na determinação urinária de glicose (ver item 6.3.4).

Diante da constatação do potencial de interferência analítica negativa do ciprofloxacino em relação à glicose urinária, pode-se levantar a seguinte questão: uma vez que o princípio da determinação de glicose é o mesmo para urina e soro, o efeito hipoglicemiante do ciprofloxacino e outras fluoroquinolonas, considerado fisiológico, não poderia ser, ao menos em parte, decorrente de interferência analítica?

6.3.3 Difosfato de cloroquina

Estudos clínicos têm sugerido que a cloroquina induz hipoglicemia em situações de sobredose (SELTZER, 1989). Em pacientes diabéticos insulino-dependentes, esse fármaco tem mostrado reduzir resistência à insulina (BLAZAR et al., 1984). A ação hipoglicêmica da cloroquina é atribuída à diminuição da degradação de insulina na presença do fármaco (BEVAN et al., 1997), devido ao aumento da ligação da insulina ao seu receptor (BEVAN et al., 1995). Um outro estudo indica que a cloroquina e outros antimaláricos (quinidina, quinina) inibem a gliconeogênese em hepatócitos e córtex tubular renal de coelhos, o que provavelmente leva a crer que a inibição da produção de glicose pela cloroquina possa ter contribuído para seu efeito hipoglicêmico (JARZYNA et al., 2001).

Neste estudo, a cloroquina apresentou uma falsa diminuição nos valores de glicose urinária, estatisticamente significativa. É interessante ressaltar que tanto o difosfato de cloroquina, como o captopril e o cloridrato de ciprofloxacino, apresentaram esta interferência falso-negativa em concentrações supratrapêuticas, bem como só ocorreram no controle positivo fraco. A interferência manifestou-se somente com concentrações mais baixas de glicose (250 mg/dL), uma vez que, em concentrações maiores (1000 mg/dL), não foi observada nenhuma interferência no parâmetro.

O problema desta interferência falso-negativa é que poderia estar ocorrendo uma glicosúria significativa clinicamente, mascarada pela inibição com o uso dos fármacos citados, principalmente em pacientes diabéticos, que poderiam estar necessitando de ajustes no esquema terapêutico. Neste caso, possivelmente estariam sendo solicitados

demais exames sorológicos (glicemia em jejum, hemoglobina glicosilada), que pudessem auxiliar no acompanhamento do paciente. Entretanto, a determinação da glicemia pelo método da glicose-oxidase também poderia estar sofrendo interferência analítica dos três fármacos citados. Para todos eles, Young (2000) relata interferência fisiológica na glicemia. Este fato poderia contribuir para que eventuais reações falso-negativas passassem despercebidas.

Em doenças que afetam a reabsorção tubular, a glicosúria não vem acompanhada por hiperglicemia. Isso também é observado em casos de hiperglicemia não-diabética, como as que ocorrem nas lesões do sistema nervoso central e nos distúrbios da tireóide (STRASINGER, 1996), tornando-se preocupante o fato de resultados falso-negativos ocorrerem nestes casos.

6.3.4 Fármacos não-interferentes na determinação urinária de glicose

Nakashima et al. (1995), em investigação dos efeitos das sulfoniluréias no metabolismo hepático, usando hepatócitos de ratos, observaram que amostras contendo gliclazida (sulfoniluréia) interferiam na determinação de glicose pelo método glicose-oxidase/peroxidase, produzindo uma falsa diminuição na concentração de glicose. Analisando trabalhos de outros autores com tolazamida, hipoglicemiante que também apresenta o grupo -N-N- em sua estrutura, propuseram que o mesmo pudesse estar envolvido na atividade redutora da gliclazida, contribuindo para a oxidação preferencial desta, em detrimento do cromógeno.

No presente trabalho, testamos um hipoglicemiante oral do subgrupo das biguanidas, o cloridrato de metformina. Porém, não se encontrou qualquer interferência estatisticamente significativa no parâmetro glicose. Como a metformina não apresenta o grupo -N-N-, a ausência de interferência analítica poderia ser explicada pelas diferenças estruturais da metformina em relação aos outros dois hipoglicemiantes (Figura 18). Cabe ressaltar que Young (2000) não faz menção a qualquer estudo de interferência da metformina na glicose e que este trabalho, sugerindo a não-ocorrência

de interferência analítica da metformina neste parâmetro, traz possivelmente um dado inédito, já que, na literatura consultada, também não se encontrou referência a estudos de interferência na glicose urinária.

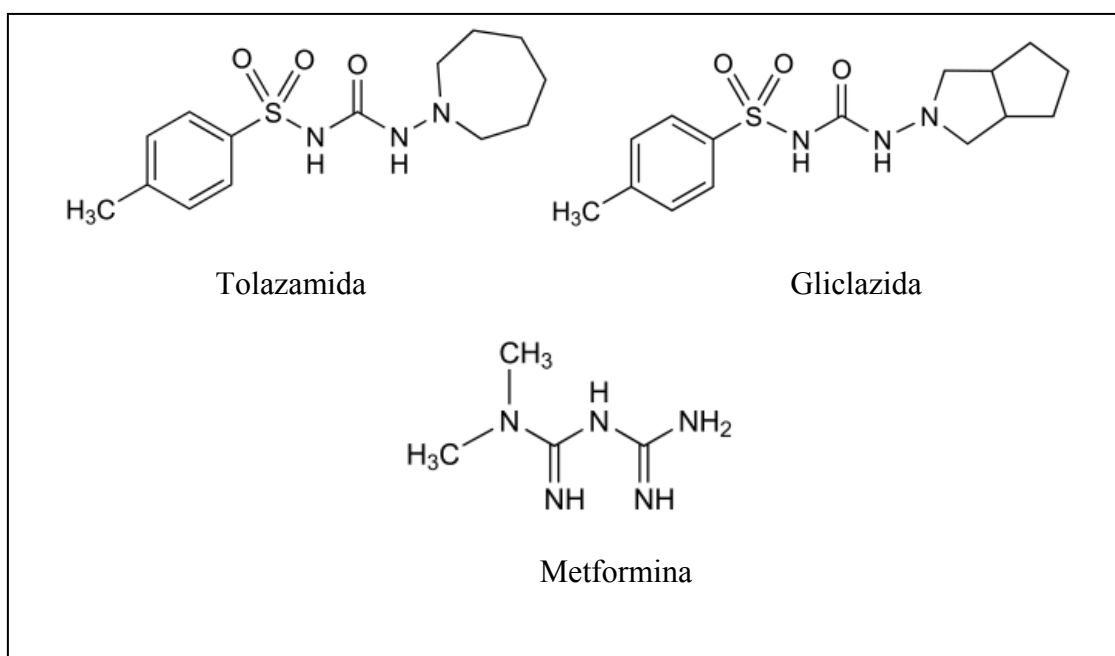


Figura 18. Estruturas químicas de tolazamida, gliclazida e metformina.

Fonte: Moffat et al., 2004.

Alguns autores citam a interferência da tetraciclina em determinações de glicose, tanto falso-negativas (LACY et al., 2000-2001; YOUNG, 2000) quanto falso-positivas (TRYDING e ROOS, 1989 apud HAGEMANN e REIMANN, 1992). As concentrações em que tais interferências foram observadas não são relatadas nas fontes consultadas. Lacy et al. (2000-2001) não citam referências; a compilação de Young (2000) remete para um livro norte-americano de 1968, ao qual não tivemos acesso; Hagemann e Reimann (1992), por sua vez, citam como fonte uma publicação sueca, que também não foi encontrada. Sonntag e Scholer (2001) recomendam, para alguns fármacos, duas concentrações a serem testadas em estudos de interferências, por eles

denominadas “tóxica e terapêutica”. Para a tetraciclina, as concentrações recomendadas são, respectivamente, 300 mg/L e 100 mg/L. Neste estudo, avaliamos a tetraciclina nas concentrações de 7000, 700 e 70 mg/L. Nas concentrações aqui testadas, a tetraciclina não apresentou interferência no parâmetro glicose. Uma possibilidade a ser testada é que as interferências analíticas descritas sejam devidas a metabólitos da tetraciclina.

6.4 Hemoglobina

A presença de sangue na urina pode ocorrer na forma de hemácias íntegras ou como hemoglobina. As desordens fisiológicas comumente associadas com hematúria incluem pielonefrite, cálculo renal e nefrite lúpica. Hematúria grosseira pode estar presente em aproximadamente 85% dos pacientes com câncer de bexiga e em mais ou menos 40% dos pacientes com carcinoma renal. Qualquer desordem associada com hemólise de células vermelhas e resultante liberação de hemoglobina pode levar ao aparecimento de hemoglobina na urina. Causas comuns de hemoglobinúria incluem anemias hemolíticas, queimadura intensa, traumas em músculo ou vaso sangüíneo e infecção severa (SYED et al., 2002).

As provas químicas para detecção de sangue em urina e fezes são baseadas na atividade da pseudoperoxidase da hematina da molécula de hemoglobina, catalisando a oxidação de um cromógeno pela ação de um peróxido orgânico; no caso, o peróxido de hidrogênio (GRAFF, 1987; SYED et al., 2001; SYED et al., 2002). A tira utilizada no estudo utiliza como cromógeno a 3, 3', 5, 5' – tetrametilbenzidina.

Existem interferências conhecidas relacionadas ao teste de hemoglobina. Uma das interferências negativas mais relatadas é a presença de ácido ascórbico na amostra (CARAWAY e KAMMEYER, 1972; SILVA et al., 2000; STRASINGER, 1996; VIZCAÍNO et al., 2000). Resultados falsamente elevados podem ocorrer também quando há quantidade excessiva de nitrito na urina e níveis elevados de proteínas (STRASINGER, 1996; VIZCAÍNO et al., 2000). Entretanto, no presente estudo, não se

observou esta interferência falso-positiva; quando quantidades excessivas de glicose e nitrito foram adicionadas ao controle, grandes quantidades de hemoglobina também estavam presentes (caracterizando o controle positivo forte). Strasinger (1996) ainda ressalta que, quando a densidade é elevada, capaz de provocar a crenação das células, e o pH urinário é inferior a 5, poderá haver inibição da hemólise celular na tira reativa, obtendo-se, assim, resultados falso-negativos.

Podem ocorrer reações falso-positivas na presença de detergentes oxidantes fortes (hipocloritos) no recipiente da amostra, peroxidases de vegetais e enzimas bacterianas, entre as quais uma peroxidase de *Escherichia coli*. Contaminação menstrual também pode gerar falsa elevação (STRASINGER, 1996; VIZCAINO et al., 2000). Soluções de povidona-iodo podem causar reações falso-positivas, pois este componente, comumente utilizado para preparar o meato uretral antes da coleta para culturas de urina, pode misturar-se na amostra de urina e oxidar o reagente da tira, causando a reação positiva (LITWIN e GRAHAM, 1985). Weaver e Gibb (1983) acreditam que, em vista do grande potencial de interferências tanto falso-positivas quanto falso-negativas, os resultados com testes envolvendo peroxidase para sangue na urina deveriam ser encarados com grande cautela.

As implicações clínicas de uma interferência negativa no parâmetro hemoglobina são principalmente a não-detecção de possíveis patologias citadas anteriormente. Convém ressaltar que o exame parcial de urina é composto também pelos exames físico e microscópico. Sendo assim, na microscopia poderiam ser observadas hemácias íntegras; porém, em alguns casos, pode ocorrer a lise dos eritrócitos, impedindo a visualização microscópica.

Alguns fármacos avaliados apresentaram interferências falso-negativas no parâmetro hemoglobina e são descritos na tabela 55.

Tabela 55. Fármacos que apresentaram interferências no parâmetro hemoglobina.

Fármacos	Concentrações testadas (mg/dL)	Interferência
Captopril	123	Falso-negativa
Cimetidina	443	Falso-negativa
Cloroquina (Difosfato)	277	Falso-negativa
	27,7	Falso-negativa
Quinina (Sulfato)	138	Falso-negativa
	13,8	Falso-negativa
	1,38	Falso-negativa
Tetraciclina (Cloridrato)	702	Falso-negativa

6.4.1 Captopril

Agentes terapêuticos contendo grupos sulfidríla, como captopril e N-acetilcisteína, possuem significantes propriedades antioxidantes, que podem ser responsáveis por efeitos benéficos adicionais no tratamento de várias patologias (VOSTERS e NÈVE, 2002).

Entre fármacos anti-hipertensivos, inibidores da ECA com grupos sulfidríla demonstram maior atividade antioxidante. Nigris et al. (2001) relataram em seu estudo que o tratamento crônico com zofenopril (inibidor da ECA contendo grupamento sulfidríla) atenuou significativamente o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas em modelo animal. Esta proteção foi significativamente maior que com o uso de captopril em baixas doses do fármaco. O tratamento com moderadas doses de enalapril (inibidor da ECA sem grupo sulfidríla) não exibiu qualquer efeito protetor. Napoli et al. (2004) descreveram que o estresse oxidativo em pacientes com hipertensão foi melhorado pela administração crônica de doses de zofenopril, mas esta melhora não foi observada

com o uso de enalapril, confirmando uma maior atividade antioxidante em compostos contendo o grupamento sulfidril.

Neste estudo, o captopril apresentou interferência analítica falso-negativa estatisticamente significativa, quando avaliado com baixas concentrações de hemoglobina (controle positivo fraco). Os valores passaram de vestígios para negativo. Esta interferência não foi encontrada quando valores de hemoglobina maiores (positivo +++) foram avaliados. De acordo com a bula utilizada no estudo, o captopril pode reduzir a sensibilidade do teste. Vizcaíno et al. (2000) também relataram a interferência negativa do captopril no parâmetro hemoglobina, mas não fazem referência às concentrações do fármaco ou às doses que provocam a interferência. A interferência foi encontrada somente em concentrações supratrapêuticas, mas como mencionado anteriormente esta concentração poderia ser encontrada em casos de superdosagem ou mesmo interação medicamentosa.

Convém ressaltar que esta interferência não foi observada com o fármaco lisinopril, também testado neste estudo, o que está de acordo com os relatos anteriormente mencionados de que fármacos inibidores da ECA sem grupamento sulfidril não possuem efeito antioxidante.

6.4.2 Cimetidina

A cimetidina apresentou interferência falso-negativa para o parâmetro hemoglobina, quando comparada ao controle positivo fraco, em concentrações supratrapêuticas.

Syed et al. (2002) citam o fato de que a cimetidina pode produzir um resultado falso-negativo para hemoglobina no teste de aspirado gástrico, mas não em amostra fecal. Entretanto Hagemann e Reimann (1992) referem resultados falso-positivos para sangue oculto em fezes, decorrentes de interferência por cimetidina. Estes autores

destacam, na introdução de sua obra, que se ativeram a interferências detectadas com relativa frequência e provocadas por fármacos em doses terapêuticas. Na literatura consultada, não foram encontrados relatos de interferência falso-negativa da cimetidina em urina.

O principal metabólito da cimetidina (10 a 15%) é o sulfóxido (S=O), que, em princípio, é formado também por outros antagonistas de receptores H_2 com estrutura parcial tioéter (ranitidina, nizatidina e famotidina), conforme Steinhilber et al. (2005). É possível que a cimetidina oxide-se a sulfóxido, ao invés do cromógeno, levando a resultados falsamente diminuídos por impedir a reação de cor.

Esses outros fármacos são utilizados em doses bem mais baixas que as da cimetidina, o que possivelmente reduza a possibilidade de interferências analíticas com os demais fármacos.

No âmbito deste trabalho testou-se também a famotidina, que, pela baixa solubilidade em água, precisou ser dissolvida em dimetilformamida. Embora as amostras adicionadas do fármaco tenham apresentado alterações nos resultados, o controle ao qual foi adicionado o solvente também sofreu muitas alterações, dificultando a análise dos resultados.

O objetivo deste trabalho foi realizar estudos *in vitro* que representassem uma urina normal, e a necessidade da adição de solvente foi um dos motivos pelo qual a famotidina foi excluída do estudo.

6.4.3 Cloroquina (Difosfato) e Quinina (Sulfato)

Os fármacos cloroquina e quinina serão discutidos em conjunto por fazerem parte da mesma classe farmacêutica.

Existem algumas evidências de que a interação entre os antimaláricos esquizonticidas sangüíneos com o grupo heme [ferriprotoporfirina IX (Fe (III)PPIX)] está envolvida na toxicidade destes fármacos para o parasita intra-eritrocítico (SILVA et al., 2005).

Plasmodium falciparum, o agente etiológico da malária severa, degrada cerca de 75% da hemoglobina dos eritrócitos do hospedeiro utilizando-a como fonte alimentar (SULLIVAN et al., 1998). A hemoglobina é “importada” para dentro de um compartimento ácido especializado do parasita, conhecido como vacúolo alimentar, e é degradada por enzimas proteolíticas, chamadas plasmecinas, em peptídeos que, posteriormente, são degradados a aminoácidos. A Fe(III)PPIX é polimerizada, formando um composto insolúvel e não tóxico conhecido como pigmento malárico ou hemozoína (EGAN e MARQUES, 1999).

Muitos dos fármacos antimaláricos agem exclusivamente no estágio sangüíneo da infecção. Quinacrina e fármacos contendo quinolina, tais como cloroquina, quinina e mefloquina, são todos tóxicos para a fase sangüínea do parasita (CHOI et al., 2002). O mecanismo de ação destes fármacos não está bem compreendido, embora tenham surgido hipóteses de que interfiram na digestão da hemoglobina e detoxificação do grupo heme pelo parasita. Experimentos *in vivo* estabeleceram que os fármacos antimaláricos quinolínicos agem por um mecanismo comum de bloqueio da polimerização do grupo heme (SULLIVAN et al., 1998). É consenso que estes fármacos inibem a formação de hemozoína, havendo, entretanto, uma divergência sobre como isso ocorre (EGAN e MARQUES, 1999).

Egan et al. (1994) mostraram que cloroquina, amodiaquina e quinina podem inibir diretamente a formação de β -hematina e sugerem que a atividade destes fármacos *in vivo* envolve a inibição da formação de hemozoína por interação direta com a Fe(III)PPIX.

Adams et al. (1996) utilizaram a espectroscopia de Mössbauer para detalhar informações precisas sobre a natureza do ambiente do ferro, fornecendo, assim, uma importante ferramenta para elucidação do mecanismo de ação dos antimaláricos. Os autores propõem que os antimaláricos têm um duplo mecanismo de ação. Primeiramente eles inibem a formação do pigmento malárico, que ocorre pela interação direta com o grupo heme. A seguir, eles permitem a solubilização de Fe(III)PPIX como complexo facilitando o transporte difusional para a membrana do vacúolo alimentar. Na membrana, com complexo heme-antimalárico dissociado, o heme se “dissolve” na estrutura da membrana hidrofóbica e gera espécies reativas de oxigênio no ponto preciso em que serão capazes de iniciar uma cascata de peroxidação lipídica. Foi proposto que a quinina e a amodiaquina se complexam com o ferro por meio de seus oxigênios carbinólicos e por interação do tipo π - π entre os anéis aromáticos (SILVA et al., 2005).

Marques e colaboradores (1996) estudaram as ligações entre uma porfirina férrica, o hemeoctapeptídeo N-acetilmicroperoxidase-8 (NAcMP8), obtido por digestão proteolítica do citocromo C, e quinina, 9-epiquinina e cloroquina. Com base no espectro e modelos de mecanismo molecular, os autores concluíram que tanto a quinina quanto a 9-epiquinina formam complexos com o ferro do NacMP8 em pH 6,25, mas a cloroquina liga-se ao ferro porfirínico por interações cofaciais π - π .

Bhattacharjee e Karle (1996) propuseram que, uma vez que as regiões de potencial negativo próximas ao oxigênio da hidroxila e aos átomos de nitrogênio piperidínicos estão presentes em todos os compostos independentemente de sua atividade antimalárica, é a forma e a extensão da área com potencial negativo na região frontal do nitrogênio quinolínic e a presença ou ausência de potencial negativo acima e

abaixo do plano do anel quinolínico que parecem ser cruciais na determinação da atividade antimalárica destes compostos.

Silva et al. (2005) realizaram uma análise conformacional e confirmaram a possibilidade da ligação de quinina, quinidina, epiquinina e epiquinidina com a Fe(III)PPIX ocorrer via complexação do nitrogênio quinuclidínico com o átomo de ferro e, ainda, verificaram-se interações do tipo π - π entre os anéis aromáticos quinolínico e porfirínico.

Famin e Ginsburg (2002) trataram o parasita *Plasmodium falciparum* em cultura com cloroquina, amodiaquina, quinina e mefloquina de maneira dose- e tempo-dependente. Depois da remoção do fármaco, a viabilidade do parasita, bem como seu conteúdo de hemoglobina, foram determinados. Enquanto na presença de cloroquina e amodiaquina houve uma boa correlação entre a morte do parasita e o acúmulo de hemoglobina, para quinina e mefloquina a morte do parasita não esteve associada com o acúmulo de hemoglobina, sendo que a mefloquina ainda antagonizou a ação inibitória da cloroquina. Os autores sugerem que a cloroquina e amodiaquina inibem a digestão da hemoglobina, enquanto a mefloquina e, possivelmente, a quinina interferem no processo de digestão.

Neste estudo, o difosfato de cloroquina apresentou interferência negativa estatisticamente significativa no parâmetro hemoglobina, quando comparada ao controle positivo fraco, tanto na concentração supratrapêutica quanto terapêutica. Os valores passaram de vestígios para negativo. Segundo Steinhilber et al. (2005), nos eritrócitos a cloroquina tem uma concentração vinte e cinco vezes maior que a plasmática e possui um tempo de meia-vida de 6 a 50 dias. Assim, é possível que pacientes que fazem uso crônico do fármaco tenham concentrações séricas e urinárias bastante elevadas, inclusive talvez acima dos valores estimados com base na fórmula que foi aplicada a todos os fármacos neste estudo.

O sulfato de quinina também apresentou interferência negativa estatisticamente significativa no parâmetro hemoglobina, quando comparada aos dois controles positivos estudados. No controle positivo fraco, as interferências foram observadas nas três concentrações testadas do fármaco: supratrapêutica, terapêutica e subtrapêutica. A interferência falso-negativa manifestou-se também no controle positivo forte. Os valores deste controle são bem mais elevados (positivo +++), porém houve uma falsa reação nas concentrações supratrapêuticas e terapêuticas. O tempo de meia-vida do sulfato de quinina é de aproximadamente 11 horas, podendo oscilar entre 11 e 20 horas (STEINHILBER et al., 2005). Apesar da meia-vida do sulfato de quinina ser menor que do difosfato de cloroquina, as interferências observadas foram mais pronunciadas no fármaco quinina, havendo interferências inclusive na concentração subtrapêutica.

As interferências analíticas observadas são condizentes com os achados relatados sobre a ligação de antimaláricos com o ferro livre da hemoglobina, o que justificaria a interferência observada.

6.4.4 Cloridrato de tetraciclina

Neste estudo, a tetraciclina apresentou interferência analítica negativa para o parâmetro hemoglobina, em concentrações supratrapêuticas. Caraway e Kammeyer (1972) citam a tetraciclina como um interferente analítico na determinação de sangue oculto, nas fezes e urina, assim como Young (2000) a citam em urina; porém, justificam-na pelo fato de que algumas preparações conteriam altas concentrações de ácido ascórbico como conservante e que grandes quantidades deste na urina inibem o desenvolvimento da reação de cor. Entretanto essa justificativa não é pertinente neste estudo, pois as urinas foram suplementadas com o fármaco em pó, sem utilização de nenhum tipo de conservante. Considerando que cerca de 60% do fármaco é excretado na urina (LACY et al., 2000-2001), seriam atingidas neste fluido concentrações superiores às que seriam encontradas nas fezes. Assim para a tetraciclina, o potencial de interferência analítica seria em princípio maior nos exames de urina.

Na literatura pesquisada não foram encontrados estudos sobre interferência deste fármaco no parâmetro em questão. Para se ter certeza de quais possíveis grupamentos da estrutura poderiam estar envolvidos nesta falsa reação seriam necessários testes mais específicos que não haviam sido propostos inicialmente neste trabalho.

6.5 pH

O pH da urina é um reflexo da habilidade do rim em manter a concentração iônica de hidrogênio no plasma e nos líquidos extracelulares (HENRY, 1999). Para conservar um pH constante no sangue (em torno de 7,4), o glomérulo excreta vários ácidos produzidos por atividade metabólica, tais como ácidos sulfúrico, fosfórico, clorídrico, pirúvico, láctico e cítrico, além de corpos cetônicos. Estes ácidos são excretados na forma dissociada, como cátions, ligados principalmente ao sódio. As células tubulares trocam íons hidrogênio por sódio do filtrado glomerular, e a urina se torna ácida (HENRY, 1999; MOTTA, 2003).

Embora um indivíduo sadio geralmente produza a primeira urina da manhã com pH ligeiramente ácido (entre 5,0 e 6,0), o pH normal das outras amostras do dia pode variar de 4,5 a 8,0 (STRASINGER, 1996). Conseqüentemente, não existem valores normais para o pH urinário, e esse fator deve ser considerado em conjunto com outras informações do paciente, tais como: estado do equilíbrio ácido-básico do sangue, função renal do paciente, presença de infecção no trato urinário, ingestão de alimentos e tempo transcorrido depois da coleta (PRUDEN et al., 1998; HENRY, 1999).

Alguns fármacos produziram interferências falso-positivas ou falso-negativas no parâmetro pH (Tabela 56).

Tabela 56. Fármacos que apresentaram interferências no parâmetro pH.

Fármacos	Concentrações testadas (mg/dL)	Interferência
Carbonato de lítio	175	Falso-positiva
Cimetidina	443	Falso-positiva
Ciprofloxacino (Cloridrato)	346	Falso-negativa
Quinina (Sulfato)	138	Falso-negativa
Tetraciclina (Cloridrato)	702	Falso-negativa

O carbonato de lítio apresentou uma interferência falso-positiva no parâmetro pH na concentração terapêutica, quando comparado aos três controles utilizados neste estudo. O pH das urinas controles era em média 5,5 e passou a 7,5 nas urinas suplementadas. Esta interferência foi verificada inclusive nos testes confirmatórios, tanto na tira reagente, quanto no refratômetro ($P= 0,025348$ e $P=0,0432115$, respectivamente). Os carbonatos têm propriedades básicas e uma solução a 1% (m/v) de carbonato de lítio em água tem pH entre 10,9 e 11,5 (JAPANESE PHARMACOEPIA, 2001). Isto certamente contribuiu para o aumento do pH da solução contendo o fármaco, quando comparada aos controles.

A suplementação com cimetidina também aumentou os valores de pH, quando comparada aos controles utilizados. Este aumento também foi observado nos testes confirmatórios com pHmetro (Tabela 52). Young (2000) cita um aumento fisiológico do pH da urina com o uso de cimetidina, da ordem de 0,4 em voluntários saudáveis, porém na literatura referenciada (LANGMAN et al., 1980) não foi encontrada menção a qualquer alteração de pH com o uso do fármaco. Em um estudo comparativo, em que foi avaliada a mudança de pH da superfície gástrica em pacientes com úlcera péptica depois da administração de doses recomendadas de antagonistas de receptores H_2 , foi verificado que, dos fármacos testados, a cimetidina apresentou maior rapidez na

elevação no nível de pH da superfície da mucosa gástrica (KATSU e YABE, 1995), o que, entretanto, é explicado pelo antagonismo dos receptores histamínicos H_2 .

Os fármacos cloridrato de ciprofloxacino, sulfato de quinina e cloridrato de tetraciclina apresentaram valores diminuídos de pH em relação aos controles utilizados. Nos testes confirmatórios, diminuição significativa estatisticamente só foi verificada para o cloridrato de tetraciclina pela tira reagente. Com o pHmetro, outros fármacos apresentaram interferências estatisticamente significantes comparados ao controle, que não foram observadas com as tiras, possivelmente por serem diferenças pequenas, não suficientes para a alteração por “arredondamento” nos valores de pH, cuja leitura no caso das tiras baseia-se em intervalos de 0,5. Na pesquisa nas bases de dados Ovid, Pubmed e Science Direct, não foram encontrados relatos de interferências analíticas do pH urinário por estes fármacos. Entretanto, para o ofloxacino, a compilação de Young (2000) inclui relato de alcalinúria em mais de 1% dos pacientes, atribuindo a mesma a aumento fisiológico do pH.

6.6 Proteína

Das análises químicas de rotina, a mais indicativa de doença renal é a determinação de proteínas. A presença de proteinúria muitas vezes é indicativa de doenças renais incipientes, o que torna essa análise muito importante como parte do exame químico da urina (STRASINGER, 1996; WHELTON et al., 1998).

Normalmente, há uma escassa quantidade de proteínas na urina, até cerca de 150 mg/24 horas ou 10 mg/dL, dependendo do volume da urina. A albumina, de baixo peso molecular, é a principal proteína sérica encontrada na urina normal. Contudo, mesmo quando presente em grande quantidade no plasma, sua quantidade normal na urina é pequena, pois nem toda a albumina que vai para os glomérulos é filtrada e grande parte da albumina filtrada é reabsorvida pelos túbulos. Encontram-se também pequenas quantidades de microglobulinas séricas e tubulares, a proteína de Tamm-

Horsfall produzida pelos túbulos e as proteínas provenientes de secreções prostáticas, seminais e vaginais (HENRY, 1999; STRASINGER, 1996).

Dependendo da situação clínica, os componentes da proteinúria podem ou não se assemelhar aos constituintes protéicos do plasma. Além de um excesso de proteínas plasmáticas normais, pode-se verificar, às vezes, o aparecimento de proteínas anormais na urina. A mais importante dessas proteínas é a proteína de Bence Jones, excretada em até 50% dos pacientes com mieloma múltiplo (RAVEL, 1997).

O princípio do teste de proteínas baseia-se no “erro protéico dos indicadores” que, contrariando a crença geral de que os indicadores produzem determinadas cores em resposta a determinados níveis de pH, certos indicadores mudam de cor devido à presença ou ausência de proteínas, embora o pH do meio permaneça constante (STRASINGER, 1996). Em determinado pH, alguns indicadores conferem colorações diversas, dependendo da presença de proteína na solução testada. Em pH 3, o azul de tetrabromofenol, utilizado nas tiras Multistix, exibe coloração amarela; havendo proteína na solução, tomará coloração que vai do verde ao azul, dependendo da maior ou menor concentração protéica (LIMA et al., 2001).

O azul de tetrabromofenol além de ser utilizado como indicador é também usado para detectar SO_2 em gelatinas, bem como indicador ácido-básico para pesquisa de impurezas ácidas ou alcalinas e na identificação de cloreto de benzalcônio e cloreto de cetilpiridínio. Sendo assim, pode-se dizer que este indicador é pouco específico, estando o teste de proteínas favorável a sofrer interferências (HARTKE e MUTSCHLER, 1987).

O fenômeno “erro protéico dos indicadores” é mais ou menos pronunciado, segundo o número de grupos amínicos livres nas diversas frações protéicas. Os fármacos interferentes têm em comum nitrogênios básicos protonáveis em sua fórmula. A quinina tem um átomo de nitrogênio no núcleo quinuclidínico, que é fortemente básico e protona em meio aquoso. Já em meio ácido, ambos os átomos de nitrogênio

protonam. A cloroquina é um derivado 4-aminoquinolínico com cadeia lateral contendo dois átomos de nitrogênio protonáveis. O ciprofloxacino apresenta átomos de nitrogênio protonáveis no anel piperazínico (AUTERHOFF et al., 1994).

A principal fonte de erro no uso de tiras ocorre quando a urina é extremamente alcalina e anula o sistema de tamponamento, produzindo uma elevação do pH e uma mudança de cor que não tem relação com a concentração de proteínas (CARAWAY e KAMMEYER, 1972; STRASINGER, 1996; VIZCAÍNO et al., 2000).

Dos fármacos testados, apenas três apresentaram interferências no parâmetro proteína, sendo todas elas interferências falso-positivas (Tabela 57).

Tabela 57. Fármacos que apresentaram interferências no parâmetro proteína.

Fármacos	Concentrações testadas (mg/dL)	Interferência
Ciprofloxacino (Cloridrato)	346	Falso-positiva
Cloroquina (Difosfato)	277	Falso-positiva
	27,7	Falso-positiva
Quinina (Sulfato)	138	Falso-positiva

6.6.1 Ciprofloxacino

Relatos de pacientes desenvolvendo insuficiência renal aguda (IRA) fazendo uso de ciprofloxacino são comuns. Uma mulher de 58 anos desenvolveu IRA rapidamente, após a ingestão de dois comprimidos de 500 mg de ciprofloxacino, sem qualquer outro fator de risco identificável (MONTAGNAC et al., 2005).

Moffett et al. (2003) relataram dois casos de pacientes jovens com fibrose cística que apresentaram IRA após o uso de ciprofloxacino 750 mg, 2 vezes ao dia, por

aproximadamente 2-3 semanas. Os testes laboratoriais detectaram aumento nos valores de uréia e creatinina, porém nada foi relatado em relação a aumento de proteínas na urina. Bald et al. (2001) também relatam o declínio da função renal de uma paciente de 18 anos com fibrose cística, depois do tratamento oral com ciprofloxacino por 3 semanas.

Falkenberg e Mondorf (1988) investigaram a tolerabilidade renal do ciprofloxacino com testes baseados em anticorpos monoclonais. Os resultados indicaram que a função renal dos voluntários foi normal durante o período de observação e que o ciprofloxacino foi bem tolerado.

Young (2000) cita um aumento fisiológico da excreção protéica urinária em 1,0% dos pacientes tratados com norfloxacino, porém não menciona nenhum tipo de interferência relacionada ao uso de ciprofloxacino.

Neste estudo, o cloridrato de ciprofloxacino apresentou um aumento analítico falsamente positivo para proteína em concentração supratrapêutica, tanto no controle negativo, em que passou de valores negativos para positivo 1+ (30 mg/dL), quanto no controle positivo fraco, passando de 30 mg/dL para 100 mg/dL. Nenhum relato de interferência analítica foi encontrada na literatura pesquisada para o ciprofloxacino no parâmetro proteína.

6.6.2 Cloroquina e Quinina

Os antimaláricos difosfato de cloroquina e sulfato de quinina apresentaram interferências falsamente positivas estatisticamente significantes no parâmetro proteína, na maior concentração testada. A cloroquina também apresentou alteração na concentração terapêutica.

A cloroquina na concentração supratrapêutica causou uma falsa elevação da proteína urinária a valores de até 300 mg/dL (positivo +++). Os maiores valores de proteína apresentados pela urina adicionada de quinina foram de 100 mg/dL (positivo ++).

Young (2000) relata dano renal como interferência fisiológica da quinina na urina, citando Goodman e Gilman (1970). Na edição mais recente desta obra, os autores relatam que o metabólito principal da quinina, 3-hidroxiquinina, pode acumular e possivelmente causar toxicidade em pacientes com dano renal. Citam, ainda, o dano renal como um raro tipo de reação de hipersensibilidade à terapia de quinina (SHAPIRO e GOLDBERG, 2006).

Simão et al. (2003) relatam o caso de uma criança de 9 anos, sem histórico de malária, internada no decurso de um quadro febril. Foi diagnosticada infecção por *Plasmodium falciparum* e, ao segundo dia de internamento, instalou-se um quadro de IRA. Os autores sugerem que a infecção por *P. falciparum* seria a causa da IRA. Embora o aparecimento da insuficiência renal possa ser uma complicação comum das formas graves da malária em adultos, em crianças a sua ocorrência é rara. O quadro de IRA foi estabilizado mesmo em meio ao tratamento com cloridrato de quinina.

A cloroquina é um fármaco freqüentemente prescrito também para lupus cutâneo-articular (CARVALHO et al., 1998; LACY et al., 2000-2001). Lupus eritematoso é uma desordem auto-imune, e muitos fármacos têm sido relatados como causadores de uma síndrome similar, conhecida como *Lupus eritematoso induzido por fármacos* (PRAMATAROV, 1998; WANG et al., 2003), envolvendo comprometimento dos sistemas nervoso central e renal. Alguns fármacos têm sido associados com o dano renal, inclusive a quinidina (WANG et al., 2003), um isômero da quinina.

Na literatura pesquisada, não foi encontrado qualquer relato de interferência analítica na proteína urinária para os fármacos cloroquina e quinina.

As interferências positivas no parâmetro proteína geralmente têm relação com a elevada alcalinidade da urina como citado anteriormente; porém, dentre os fármacos que apresentaram reações falso-positivas para proteína, a quinina e o ciprofloxacino acidificaram a urina, enquanto a cloroquina não alterou o pH urinário, sendo, portanto, outros mecanismos provavelmente responsáveis por tal interferência. Um estudo mais detalhado seria necessário para tentar explicar a interferência relatada com o uso das tiras.

Convém ressaltar que a interferência analítica encontrada foi somente revelada no exame da tira reativa. Foram realizados testes confirmatórios, utilizando outra metodologia, por meio da precipitação da proteína com ácido sulfossalicílico. Neste teste, todos os fármacos apresentaram reação negativa.

Esta falsa proteinúria é clinicamente preocupante, uma vez que a pesquisa de proteína é considerada grande indicativo de doença renal e também pelo fato de que nem todos os laboratórios realizam o teste confirmatório de proteína. Em um trabalho de conclusão de curso de especialização realizado na Universidade Federal de Santa Catarina, foi feito um estudo sobre a metodologia utilizada para a realização do exame de urina de rotina no estado de SC. Selecionaram-se 200 laboratórios, dos quais apenas 66 responderam ao questionário elaborado pelos autores. Foi verificado que apenas 44 (66,7%) utilizam, além da fita reativa para determinação de proteinúria, provas confirmatórias turbidimétricas (MOUSSE et al., 2002).

6.7 Parâmetros nos quais não foram detectadas interferências

Dos 24 fármacos testados, nenhum apresentou interferências positivas estatisticamente significantes nos parâmetros bilirrubina, urobilinogênio e esterase de leucócitos. Convém ressaltar que não podemos afirmar que os fármacos testados nesse estudo não possam interferir nestes parâmetros negativamente, pois não foi possível suplementar os controles positivos com tais substâncias. Para o parâmetro

cetona, que sofreu interferências falso-positivas quando testado com soluções contendo captopril, tal afirmação também é verdadeira.

Cabe ressaltar ainda que, por serem oriundas de voluntários saudáveis, nenhuma das amostras de urina fornecidas apresenta resultados positivos nestes parâmetros.

No parâmetro nitrito, não foi detectada nenhum tipo de interferência analítica, nem falso-positiva, nem falso-negativa, com os fármacos avaliados no trabalho. Uma vez que a urina controle já dava reação positiva pela adição de nitrito em quantidades ínfimas (abaixo do limite de precisão da balança), não foi possível estabelecer a quantidade suplementada.

Neste item, são apresentadas informações encontradas na literatura pesquisada sobre interferências analíticas já relatadas.

6.7.1 Bilirrubina

Interferências falso-negativas na urina são relatadas para o ácido ascórbico (HAGEMANN e REIMANN, 1992; STRASINGER, 1996; VIZCAÍNO et al., 2000; YOUNG, 2000), grande quantidades de clorexidina (YOUNG, 2000) e nitritos produzidos em infecções (STRASINGER, 1996; VIZCAÍNO et al., 2000).

Um falso aumento é relatado no uso de medicamentos ou metabólitos que alteram a coloração da urina, como fenazopiridina (CARAWAY e KAMMEYER, 1972; HAGEMANN e REIMANN, 1992; VIZCAÍNO et al., 2000), rifampicina (VIZCAÍNO et al., 2000), metabólitos da clorpromazina (VIZCAÍNO et al., 2000; YOUNG, 2000), flupirtina (HAGEMANN e REIMANN, 1992), ácido aminossalicílico e metabólitos do etodolaco (YOUNG, 2000). A bula da tira utilizada menciona a possibilidade de resultados falso-

positivos na presença de metabólitos do etodolaco e resultados falso-negativos com ácido ascórbico.

6.7.2 Leucócitos (esterase)

Interferências falso-negativas são relatadas na presença de altas concentrações de ácido ascórbico (HAGEMANN e REIMANN, 1992; VIZCAÍNO et al., 2000; YOUNG, 2000), cefalosporinas (HAGEMANN e REIMANN, 1992), cefalexina, cefalotina, tetraciclina (VIZCAÍNO et al., 2000; YOUNG, 2000), tobramicina (VIZCAÍNO et al., 2000). Vizcaíno et al. (2000) citam também que concentrações de 5-10 g/L de proteína interferem negativamente na reação, bem como concentrações de 12,2 a 16,6 mmol/L de glicose, enquanto oxalato em altas concentrações e o grupo metilcetona diminuem a sensibilidade analítica.

A cefalexina também é citada pela bula da tira Multistix® 10 SG, além de cefalotina ou altas concentrações de ácido oxálico, como causadores da diminuição dos resultados dos testes. Concentrações elevadas de glicose (3 g/dL) podem diminuir a intensidade de coloração. A tetraciclina, segundo os fabricantes da tira, pode diminuir a reatividade e altos níveis do fármaco podem causar uma reação falso-negativa.

Os fármacos cefalexina e tetraciclina foram testados nesse estudo; porém, não se pôde observar interferências falso-negativas, pois, como comentado anteriormente, a suplementação dos controles positivos não foi possível neste caso.

Interferências falso-positivas são descritas na presença de formaldeído e agentes fortemente oxidantes, bem como urinas muito coloridas devido à presença de bilirrubina, hematúria e nitrofurantoína (VIZCAÍNO et al., 2000). Hagemann e Reimann (1992) citam a interferência da nitrofurantoína como falso-negativa.

É interessante ressaltar que a prova de esterase de leucócitos da tira reativa é específica para avaliar a presença de esterase nos leucócitos granulócitos. Este teste não tem o objetivo de medir a concentração de leucócitos. Recomenda-se, portanto, que a quantificação seja realizada por meio do exame microscópico.

6.7.3 Nitrito

Como certas bactérias reduzem o nitrato (presente normalmente na urina) a nitrito, a detecção deste na urina presta-se para diagnóstico de infecção urinária. Existem vários fatores que influenciam a prova de nitrito. Nem todas as bactérias são capazes de converter nitrato em nitrito, mas as Gram-negativas, as maiores responsáveis pelas infecções urinárias, têm essa capacidade. Contudo, a presença de grande número de leveduras e bactérias Gram-positivas que não são capazes de reduzir nitrato, mas causam infecções, não será detectada pela prova do nitrito (STRASINGER, 1996).

Grandes concentrações de ácido ascórbico causam resultados negativos (HAGEMANN e REIMANN, 1992; VIZCAÍNO et al., 2000; YOUNG, 2000), bem como urinas com pH excessivamente baixo (VIZCAÍNO et al., 2000).

Medicamentos ou metabólitos que causem alteração de cor na urina (fenazopiridina) causam reações falso-positivas (HAGEMANN e REIMANN, 1992; VIZCAÍNO et al., 2000).

Os fabricantes da tira utilizada no estudo mencionam apenas a possibilidade de interferência neste parâmetro, em casos de urinas com alta densidade ou concentrações de ácido ascórbico superiores a 1,42 mmol/L.

6.7.4 Urobilinogênio

A detecção de urobilinogênio na urina por meio de tiras reativas pode ser feita com o reagente de Ehrlich (*p*-dimetilaminobenzaldeído), produzindo coloração marrom-avermelhada (LIMA et al., 2001). Este mesmo reagente é utilizado no controle de qualidade de determinados fármacos, em ensaios de identificação e pureza de fármacos (HARTKE e MUTSCHLER, 1987), demonstrando, assim, a baixa especificidade do reagente.

Segundo Young (2000), diversos fármacos causam falso aumento analítico de urobilinogênio. São eles: antipirina, apronalida, cáscara, ácido iopanóico, metenamina, ácido *p*-aminossalicílico, fenazopiridina, procaína, sulfadiazina, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfanilamida, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfonamidas e tetraciclina. A interferência por fenazopiridina também é relatada por outros autores (CARAWAY e KAMMEYER, 1972; HAGEMANN e REIMANN, 1992; VIZCAÍNO et al., 2000). Nesse estudo, porém, a tetraciclina não apresentou reações falso-positivas para urobilinogênio, mesmo na maior concentração testada.

Hagemann e Reimann (1992) citam ainda acetazolamida, flupirtina e fenotiazina como interferentes para reações falso-positivas. Caraway e Kammeyer (1972) descrevem a interferência positiva do ácido *p*-aminossalicílico, billirubina, clorpromazina, ácido 5-hidróxi-indolacético, indol e sulfonamidas.

Interferências negativas são citadas em urinas com altas concentrações de nitrito (VIZCAÍNO et al., 2000) e também na presença de formalina, segundo o fabricante da tira.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As concentrações atingidas pelos diferentes fármacos na urina dos pacientes é essencial para a discussão da relevância clínica das potenciais interferências detectadas. Trata-se de uma variável extremamente complexa, que depende de aspectos relacionados tanto à substância propriamente dita, como à pessoa que utiliza o medicamento. Assim, uma série de fatores, como sexo, idade, estado funcional (especialmente de fígado e rins), forma farmacêutica, via de administração, hora de tomada, uso de outros medicamentos, consumo de álcool (bem como outros líquidos e gorduras), podem estar afetando parâmetros farmacocinéticos que repercutem na concentração urinária de fármacos.

Apesar do grande número de estudos encontrados a respeito dos diferentes fármacos analisados neste trabalho, as concentrações usualmente atingidas na urina de pacientes que fazem uso destes fármacos não foram encontradas, na maioria dos casos. A dificuldade para encontrar estas informações pode ser ilustrada com o carbonato de lítio, um fármaco de baixo índice terapêutico que é freqüentemente monitorado quanto às concentrações séricas atingidas pelos pacientes. A busca iniciada na *Cochrane Library*, acessada por meio da BIREME (<http://cochrane.bireme.br>), levou a 1 revisão sistemática e 27 ensaios clínicos, dos quais apenas 9 apresentaram dados farmacocinéticos do lítio. A maioria não apresentava as concentrações de lítio em urina, sendo estes dados utilizados apenas para o cálculo da depuração renal. Dois trabalhos com voluntários sadios que fizeram uso dos sais de lítio (um com o gluconato de lítio, outro com o acetato) relatavam que a quantidade de lítio excretada na urina em intervalos de 12 h correspondia a cerca de 100% da dose administrada (CHEN et al., 2000; TÜRCK et al., 2000).

As concentrações dos fármacos testadas neste estudo foram estabelecidas adaptando a recomendação de um protocolo adotado internacionalmente para estudos da interferência analítica, conforme mencionado anteriormente. O protocolo não previa nenhum artifício considerando os dados farmacocinéticos, de modo que as concentrações testadas simplesmente com base na dose terapêutica não seriam muito realistas, o que nos motivou a recorrer à fórmula empregada. Apesar de permanecer a

dúvida sobre os valores que efetivamente são encontrados nas urinas de pacientes, não se pode ter certeza se as concentrações aqui estimadas como sendo “supraterapêuticas” não possam ser atingidas na urina de pacientes recebendo doses terapêuticas.

Convém ainda ressaltar que não foi possível a suplementação dos controles positivos com alguns analitos: cetona, bilirrubina, urobilinogênio e esterase de leucócitos. Em relação a estes parâmetros, foi impossível, então, a verificação de interferências falso-negativas, mas pôde-se detectar pelo menos uma interferência falso-positiva para cetonas.

A forte interferência falso-positiva observada para o parâmetro cetona em urinas suplementadas com captopril, apesar de já ter sido anteriormente relatada (CSAKO, 1987; HINBERG e POON, 1987; LACY et al., 2000-2001; YOUNG, 2000), não é destacada na bula da tira avaliada. É importante, então, alertar laboratórios que utilizem a tira Multistix® 10 SG quanto a esta potencial interferência. A problemática da qualidade da informação contida nas bulas que acompanham as tiras reativas, bem como a falta de padronização em urinálise, foi objeto de um trabalho desenvolvido paralelamente a este (SILVA-COLOMBELI e FALKENBERG, 2005), cabendo destacar a divergência entre as informações nos diferentes idiomas, além da referência a fármacos pelos seus nomes comerciais ao invés dos nomes genéricos. Seria interessante, ainda, em relação ao captopril, estabelecer a mínima concentração interferente. Afinal, nesse trabalho, ele teve uma interferência inclusive na concentração dita “terapêutica”, o que preocupa pelo fato de ser o captopril um fármaco de uso contínuo, podendo, inclusive, no caso de pacientes em uso crônico, encontrar-se valores mais elevados.

Nesse estudo, as interferências observadas para pH e densidade não teriam significância clínica, porém, se os valores fossem limítrofes, as implicações poderiam ser maiores. Nestes casos, o ideal é a análise através de metodologias mais confiáveis, como a refratometria para densidade e, em grandes alterações de pH, a pesquisa de

outras informações do paciente são importantes, como o estado do equilíbrio ácido-básico do sangue, presença de infecção no trato urinário, tempo transcorrido depois da coleta, entre outros.

Ainda em relação ao parâmetro densidade, em determinados casos, não foi possível realizar uma avaliação da interferência, pois o valor obtido nos controles foi o maior valor reproduzido pelo aparelho leitor de tiras ($\geq 1,030$), impossibilitando assim uma comparação. Isto ocorreu para os fármacos captopril (Tabelas 18 e 19), cimetidina (Tabela 26), sulfato de quinina (Tabelas 41-46), cloridrato de tetraciclina (Tabela 50) e também para os cloridratos de ciprofloxacino, metformina, efedrina, ranitidina e difosfato de cloroquina (Tabelas não apresentadas no trabalho por não possuírem nenhuma mudança entre os valores do controle e da urina suplementada com o fármaco).

O cloridrato de ciprofloxacino apresentou uma interferência falso-negativa para o parâmetro glicose, quando comparado ao controle positivo fraco (Tabela 28). Foi verificado que, em condições fisiológicas, o ciprofloxacino sofre oxidação no carbono α ao grupo NH do anel piperazínico (ANADÓN et al., 2001). Eventualmente esta mesma porção poderia estar sendo oxidada *in vitro* nas condições do ensaio da glicose urinária. Esta hipótese poderia ser testada em trabalho futuro, bem como a questão levantada em relação a se, talvez, as interferências relatadas como fisiológicas não poderiam ser, pelo menos em parte, decorrentes da interferência analítica encontrada.

As interferências falso-negativas observadas para glicose com captopril, cloridrato de ciprofloxacino e difosfato de cloroquina devem ser consideradas relevantes no caso de ocorrer uma glicosúria importante, mascarada pela inibição dos fármacos citados, principalmente em pacientes diabéticos que poderiam estar necessitando de ajustes no esquema terapêutico. No caso de determinação de glicose no soro pelo método da glicose-oxidase, não poderia estar havendo também interferência analítica dos fármacos citados? Esta é outra hipótese que se poderia investigar.

Ainda em relação ao parâmetro glicose, Nakashima et al. (1995) observaram a falsa diminuição de glicose em amostras contendo gliclazida (sulfoniluréia), por meio da determinação pelo método glicose-oxidase. No presente trabalho, testou-se o cloridrato de metformina (hipoglicemiante oral – subgrupo biguanidas); porém, nenhuma interferência analítica foi encontrada nas concentrações testadas. Na literatura consultada, não se encontrou referência a estudos sobre a interferência analítica da metformina neste parâmetro, sendo possivelmente este um dado inédito.

As interferências falsamente negativas detectadas no parâmetro hemoglobina para o captopril estão citadas na bula da tira utilizada. A interferência falso-positiva para cimetidina foi mencionada em relação à pesquisa de sangue oculto nas fezes (HAGEMANN e REIMANN, 1992). Uma vez que o princípio de detecção em fezes e urina é semelhante, o mecanismo de interferência da cimetidina na determinação urinária de hemoglobina detectada neste trabalho pode ser o mesmo nos dois casos. Cabe ressaltar que nenhuma interferência foi mencionada em relação à urina nas literaturas pesquisadas, sendo esta, provavelmente, uma outra informação inédita.

A forte interferência dos antimaláricos testados (difosfato de cloroquina e sulfato de quinina) na pesquisa de hemoglobina em concentrações supratrapêuticas, terapêuticas e subtrapêuticas, no caso da quinina, pode estar relacionada com relatos citados anteriormente sobre a ligação de antimaláricos com o ferro livre da hemoglobina. A tetraciclina já foi citada como interferente no parâmetro hemoglobina (CARAWAY e KAMMEYER, 1972; YOUNG, 2000), mas com a justificativa de que algumas preparações do fármaco conteriam concentrações altas de ácido ascórbico, o que não é condizente com achados deste estudo, pois as urinas foram suplementadas com tetraciclina sem conservante. Testes mais específicos seriam necessários para apontar grupamentos envolvidos na falsa reação. Estas interferências para hemoglobina poderiam ser confirmadas como tal por meio da observação da presença/ausência de hemácias íntegras no exame microscópico; porém, em alguns casos de lise de eritrócitos no trato urinário ou hemólise intravascular, as hemácias estariam ausentes.

A detecção de proteínas sofreu interferências falso-positivas com urinas suplementadas com os fármacos cloridrato de ciprofloxacino, difosfato de cloroquina e sulfato de quinina. Nenhum relato destas interferências analíticas foi encontrado na literatura pesquisada. A significância clínica de uma proteinúria é bastante relevante, pois das análises químicas de rotina, a mais indicativa de doença renal é a determinação de proteínas (STRASINGER, 1996). A confirmação da proteína foi realizada por meio da precipitação com ácido sulfossalicílico, tendo resultados normais para os três fármacos. Isto demonstra a importância da realização do teste confirmatório para proteínas, visto que o azul de tetrabromofenol é pouco específico, estando assim propício a sofrer interferências.

De acordo com os resultados deste trabalho, podemos afirmar a importância da realização de estudos de interferência em exames de urina, especificamente no exame químico de urina, realizado por meio de tiras reativas, bem como demonstrar a escassez de informações sobre o assunto, pela quantidade de informações que estão possivelmente sendo relatadas pela primeira vez. Metodologias específicas poderão ser futuramente aplicadas com o intuito de esclarecer os mecanismos envolvidos nas interferências detectadas. O trabalho realizado pode também servir de apoio a futuros estudos de interferência na análise de urina.

8 CONCLUSÕES

- Não foram detectadas interferências em qualquer parâmetro nas concentrações testadas para os seguintes fármacos: aciclovir (49,8 mg/dL e 4,98 mg/dL), amoxicilina (1373 mg/dL, 137,3 mg/dL e 13,73 mg/dL), atenolol (65 mg/dL, 6,5 mg/dL e 0,65 mg/dL), diclofenaco potássico (12 mg/dL, 1,2 mg/dL e 0,12 mg/dL), lisinopril (7,7 mg/dL, 0,77 mg/dL e 0,077 mg/dL), tartarato de metoprolol (10 mg/dL, 1 mg/dL e 0,1 mg/dL), metronidazol (51,9 mg/dL e 5,19 mg/dL), ofloxacino (52,6 mg/dL e 5,26 mg/dL), piracetam (1231 mg/dL, 123,1 mg/dL e 12,31 mg/dL) e zidovudina (50 mg/dL, 5 mg/dL e 0,5 mg/dL).

- Em relação ao parâmetro cetona, foi verificada interferência falso-positiva do captopril, nas concentrações de 123 mg/dL e 12,3 mg/dL, em comparação com os controles negativo, positivo fraco e positivo forte, sendo justificável a recomendação de cautela aos profissionais que atuam em laboratório e que utilizam a tira Multistix® 10 SG para o parâmetro cetona em relação a pacientes que façam uso de captopril.

- Dos fármacos testados para o parâmetro densidade, apenas o carbonato de lítio (175 mg/dL) apresentou interferência falso-negativa, enquanto 13 fármacos provocaram interferência falso-positiva: captopril (123 mg/dL), cefalexina (263 mg/dL), cimetidina (443 mg/dL), difosfato de cloroquina (277 mg/dL e 27,7 mg/dL), cloridratos de amantadina (138 mg/dL), ciprofloxacino (346 mg/dL), efedrina (81 mg/dL), metformina (654 mg/dL), metoclopramida (45,7 mg/dL), ranitidina (70 mg/dL) e tetraciclina (702 mg/dL), sulfatos de atropina (15 mg/dL) e quinina (138 e 13,8 mg/dL).

- Nos testes confirmatórios de densidade, a suplementação com o captopril e a cefalexina não provocou alteração em relação ao controle positivo fraco na determinação com o refratômetro, comparando-se com a determinação pela tira reagente. Já em relação ao controle negativo, nas três repetições realizadas, todos os fármacos confirmaram as interferências verificadas nos testes preliminares. As urinas suplementadas com a maioria dos fármacos considerados potencialmente interferentes pelos testes preliminares, apresentaram, em relação ao controle negativo, densidades semelhantes às do controle na determinação pelo refratômetro, com exceção do

cloridrato de metformina, que, considerando-se o “arredondamento”, apresentaria resultado idêntico ao da tira reagente, confirmando uma pequena interferência positiva.

- Em relação ao parâmetro glicose, foram verificadas interferências falso-negativas, em comparação com o controle positivo fraco para captopril (123 mg/dL), cloridrato de ciprofloxacino (346 mg/dL) e difosfato de cloroquina (277 mg/dL).

- No parâmetro hemoglobina, houve interferência falso-negativa, em relação ao controle positivo fraco para o captopril (123 mg/dL), cimetidina (443 mg/dL), difosfato de cloroquina (277 e 27,7 mg/dL), sulfato de quinina (138 mg/dL, 13,8 mg/dL e 1,38 mg/dL) e cloridrato de tetraciclina (702 mg/dL). Em relação ao controle positivo forte, o sulfato de quinina também apresentou interferência nas duas maiores concentrações testadas.

- O parâmetro pH sofreu interferências falso-positivas em urinas suplementadas com carbonato de lítio (175 mg/dL) e cimetidina (443 mg/dL), em relação aos três controles utilizados no estudo. Este parâmetro também sofreu interferência falso-positiva em relação aos controles negativo e positivo fraco, nas urinas suplementadas com cloridrato de ciprofloxacino (346 mg/dL), sulfato de quinina (138 mg/dL) e cloridrato de tetraciclina (702 mg/dL), sendo que o último fármaco citado também apresentou interferência em relação ao controle positivo forte.

- Para o parâmetro proteína foram detectadas interferências falso-positivas, em relação aos controles negativo e positivo fraco, para o cloridrato de ciprofloxacino (346 mg/dL), difosfato de cloroquina (277 e 27,7 mg/dL) e sulfato de quinina (138 mg/dL).

- A qualidade da informação na bula do produto utilizado é deficiente, uma vez que são utilizados nomes comerciais e poucos dados de interferências, considerando-se a literatura pesquisada. Este aspecto, essencial na orientação dos profissionais farmacêuticos bioquímicos, deveria ser melhor considerado pelos laboratórios fabricantes de reagentes para análises laboratoriais.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, P. A. et al. The iron environment in heme and heme-antimalarial complexes of pharmacological interest. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 63, p. 63-67, 1996.

AKTORIES, K. et al. **Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie**. 9. Auflage. München: Elsevier, 2005.

AMINI, M.; ZARGHI, A.; VATANPOUR, H. Sensitive high-performance liquid chromatographic method for determination of captopril in plasma. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 73, n. 6, p. 303-306, 1999.

ANADÓN, A. et al. Pharmacokinetics and residues of ciprofloxacin and its metabolites in broiler chickens. **Research in Veterinary Science**, v. 71, p. 101-109, 2001.

ANDRADE FILHO, A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M. B. **Toxicologia na prática clínica**. Belo Horizonte: Folium, 2001.

ARGERI, N. J.; LOPARDO, H. A. **Análisis de orina. Fundamentos y práctica**. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1993.

AUTERHOFF, H.; KNABE, J.; HÖLTJE, H. D. **Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie**. 4 Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche, 1994. p. 807.

BALISTRERI, W. F.; REJ, R. Função hepática. In: BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R. **Tietz. Fundamentos de Química Clínica**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 1998. Cap. 31. p; 528-532.

BARTOSZ, M.; KEDZIORA, J.; BARTOSZ, G. Antioxidant and prooxidant properties of captopril and enalapril. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 23, n. 5, p. 729-735, 1997.

BEN-EZRA, J.; BORK, L.; McPHERSON, R. A. Evaluation of the Sysmex UF-100 automated urinalysis analyzer. **Clinical Chemistry**, v. 44, n. 1, p. 92-95, 1998.

BEVAN, A. P. et al. Chloroquine augments the binding of insulin to its receptor. **The Biochemical Journal**, v. 311, p. 787-795, 1995.

BEVAN, A. P. et al. Chloroquine extends the lifetime of the activated insulin receptor complex in endosomes. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 43, p. 26833-26840, oct. 1997.

BHATTACHARJEE, A. K.; KARLE, J. M. Molecular electronic properties of a series of 4-quinolinecarbinolamines define antimalarial activity profile. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 23, p. 4622-4629, 1996.

BLAZAR, B. R. et al. In vivo chloroquine-induced inhibition of insulin degradation in a diabetic patient with severe insulin resistance. **Diabetes**, v. 33, n. 12, p. 1133-1137, dec. 1984.

BOLODEOKU, J.; DONALDSON, D. Origins of...: Urinalysis in clinical diagnosis. **Journal of Clinical Pathology**, v. 49, n. 8, p. 623-626, aug. 1996.

BONINI, P. et al. Errors in laboratory medicine. **Clinical Chemistry**, v. 48, n. 5, p. 691-698, 2002.

BRIGDEN M. L. et al. High incidence of significant urinary ascorbic acid concentrations in a west coast population--implications for routine urinalysis. **Clinical Chemistry**, v. 38, n. 3, p. 426-431, 1992.

CARAWAY, W. T.; KAMMEYER, C. W. Chemical interference by drugs and other substances with clinical laboratory test procedures. **Clinica Chimica Acta**, v. 41, p. 395-434, 1972.

CARVALHO, M. F.; ABRAHÃO, T. C. M.; ASSAF, M. Lupus eritematoso sistêmico associado a miastenia gravis. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 56, n. 1, p. 137-140, 1998.

CHADHA, V.; GARG, U.; ALON, U. S. Measurement of urinary concentration: a critical appraisal of methodologies. **Pediatric Nephrology**, v. 16, p. 374-382, 2001.

CHEN, C.; VERONESE, L.; YIN, Y. The effects of lamotrigine on the pharmacokinetics of lithium. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 50, p. 193-195, 2000.

CHOI, C. Y. H. Interference with heme binding to histidine-rich protein-2 as an antimalarial strategy. **Chemistry & Biology**, v. 9, p. 881-889, aug. 2002.

COBLIO, N. A. et al. Use of a data warehouse to examine the effect of fluoroquinolones on glucose metabolism. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 61, n. 23, p. 2545-2548, dec. 2004.

CSAKO, G. False-positive results for ketone with the drug mesna and other free-sulfhydryl compounds. **Clinical Chemistry**, v. 33, n. 2, p. 289-292, 1987.

CSAKO, G.; ELIN, R. J. Spurious ketonuria due to captopril and other free sulfhydryl drugs: proposed changes in current guidelines for urine ketone testing in diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 19, n. 6, p. 673-674, june 1996.

CSAKO, G. Causes, consequences, and recognition of false-positive reactions for ketones. **Clinical Chemistry**, v. 36, n. 7, p. 1388-1389, 1990.

DOSSIN, O.; GERMAIN, C.; BRAUN, J. P. Comparison of the techniques of evaluation of urine dilution/concentration in the dog. **Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine**, v. 50, p. 322-325, 2003.

DWYER, J. T. ALLISON, D. B.; COATES, P. M. Dietary supplements in weight reduction. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 105, n. 5, p. S80-S84, may 2005.

EGAN, T. J.; MARQUES, H. M. The role of haem in the activity of chloroquine and related antimalarial drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 190-192, p. 493-517, 1999.

FALKENBERG, F. W.; MONDORF, A. W. Investigation on renal tolerability of ciprofloxacin with tests based on monoclonal antibodies. **Infection**, v. 16, p. S69-S75, 1988.

FAMIN, O.; GINSBURG, H. Differential effects of 4-aminoquinoline-containing antimalarial drugs on hemoglobin digestion in *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. **Biochemical Pharmacology**, v. 63, p. 393-398, 2002.

FARMACOPÉIA Brasileira IV. Parte I. São Paulo: Atheneu, 1988.

FARMACOPÉIA PORTUGUESA VII. Lisboa: Infarmed, 2002. 2 V.

FOSSATI, P. et al. A step forward in enzymatic measurement of creatinine. **Clinical Chemistry**, v. 40, n. 1, p. 130-137, 1994.

FURUYA, E. Removal of interference by erythromycin, phenazopyridine, and methenamine mandelate in the Porter-Silber reaction. **Clinical Chemistry**, v. 23, n. 11, p. 2136-2138, 1977.

GALTEAU, M. M.; SIEST, G. Drugs effects in clinical chemistry. Part 2, Guidelines for evaluation of analytical interference. IFCC: Document Stage 1, draft 4. **Annales de Biologie Clinique**, n. 42, p. 137-144, 1984.

GASCON, N. et al. Dipyrone interference on several common biochemical tests. **Clinical Chemistry**, v. 39, n. 6, p. 1033-1036, 1993.

GONZALEZ, R. J. et al. Efecto de la matriz en la determinacion de drogas en orina. **Revista de la Sociedad Espanola de Quimica Clinica**, v. 12, n. 7, p. 500-504, 1993.

GOUNDEN, D.; NEWALL, R. G. Urine specific gravity measurements: comparison of a new reagent strip method with existing methodologies, as applied to the water concentration/dilution tests. **Current Medical Research and Opinion**, v. 8, n. 6, p. 375-381, 1983.

GRAFF, S. L. **Analisis de orina**. Atlas color. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1987.

GUDER, W. G.; KUTTER, D.; BONINI, P. From uroscopy to molecular analysis – improving diagnostic information from urine analysis. Editorial. **Clinica Chimica Acta**, v. 297, p.1-3, 2000.

HAGEMANN, P.; REIMANN, I. W. **Arzneimittel und Laborwerte: ein Leitfaden bei falschen medizinischen Laborwerten**. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1992.

HALLER, C. A.; JACOB III, P.; BENOWITZ, N. L. Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 71, n. 6, p. 421-430, june 2002.

HARTKE, K.; MUTSCHLER, E. **DAB 9 – Kommentar**. Stuttgart/Frankfurt: Wissenschaftliche/Govi, 1987. Band 1, p.407

HENRIKSEN, E. J.; JACOB, S. Effects of captopril on glucose transport activity in skeletal muscle of obese Zucker rats. **Metabolism**, v. 44, n. 2, p. 267-272, feb. 1995.

HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 19. ed. São Paulo: Manole LTDA, 1999.

ITO, K.; NIWA, M.; KOBAYASHI, T. Study of urinary specific gravity by reagent strip method. **TheTokai Journal of Experimental and Clinical Medicine**, v. 8, n. 3, p. 247-255, 1983.

JARZYNA, R. et al. The inhibition of gluconeogenesis by chloroquine contributes to its hypoglycaemic action. **European Journal of Pharmacology**, v. 428, p. 381-388, 2001.

KAILAJÄRVI, M. et al. Reminders of drugs effects on laboratory test results. **Clinical Chemistry**, v. 46, n. 9, p. 1395-1400, 2000.

KATSU, K.; YABE, S. Comparison of gastric mucosal surface pH response times after intravenous administration of histamine₂- receptor antagonists. **Clinical Therapeutics**, v. 17, n. 3, p. 433-440, 1995.

KOK, R. J. et al. Bioanalysis of captopril: two sensitive high-performance liquid chromatographic methods with pre- or postcolumn fluorescent labeling. **Journal of Chromatography B**, v. 693, p. 181-189, 1997.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Edição 2002. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2002.

KROLL, M. H.; ELIN, R. J. Interference with clinical laboratory analyses. **Clinical Chemistry**, v. 40, n. 11, p. 1996-2005, 1994.

KUNSMAN, G. W.; LEVINE, B.; SMITH, M. L. Vitamin B2 interference with TDx drugs-of-abuse assays. **Journal of Forensic Science**, v. 43, n. 6, p. 1225-1227, 1998.

KUSHNIR, M. M. et al. Analysis of catecholamines in urine by positive-ion electrospray tandem mass spectrometry. **Clinical Chemistry**, v. 48, n. 2, p. 323-331, 2002.

LACY, C. F. et al. **Drug Information Handbook**. 8. ed. Ohio: Lexi-Comp's Clinical Reference Library, 2000-2001.

LAMCHIAGDHASE, P. et al. Urine sediment examination: A comparison between the manual method and the iQ200 automated urine microscopy analyser. **Clinica Chimica Acta**, v. 358, p. 167-174, 2005.

LAMMERS, R. L. et al. Comparison of test characteristics of urine dipstick and urinalysis at various test cutoff points. **Annals of Emergency Medicine**, v. 38, n. 5, p. 505-512, nov. 2001.

LANGLOIS, M. R. et al. Automated flow cytometry compared with an automated dipstick reader of urinalysis. **Clinical Chemistry**, v. 45, n. 1, p. 118-122, 1999.

LANGMAN, M. J. S. et al. Cimetidine and ranitidine in duodenal ulcer. **British Medical Journal**, v. 281, p. 473-474, aug. 1980.

LAWRENCE, K. R.; ADRA, M.; KEIR, C. Hypoglycemia-induced anoxic brain injury possibly associated with levofloxacin. **Journal of Infection**, v. 52, n. 6, p. 177-180, june 2006.

LEMKE, T. L. Antiparasitic Agents. In: FOYE, W. O.; LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. **Principles of Medicinal Chemistry**. 5. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002. Cap. 35, p. 875-876.

LETELLIER, G.; DESJARLAIS, F. Analytical interference of drugs in clinical chemistry: I- Study of twenty drugs on seven different instruments. **Clinical Biochemistry**, v. 18, p. 345-351, 1985.

LETELLIER, G.; DESJARLAIS, F. Analytical interference of drugs in clinical chemistry: II- The interference of three cephalosporins with the determination of serum creatinine

concentration by the Jaffe reaction. **Clinical Biochemistry**, v. 18, n. 6, p. 352-356, 1985.

LEWIS, E. J. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. **The New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 20, p. 1456-1462, nov. 1993.

LI, K.; HUANG, H. Comparing urinary reagent strips for detecting glycosuria in patients with diabetes mellitus. **Laboratory Medicine**, v. 28, n. 6, p. 397-401, june 1997.

LIMA, O. A. et al. **Métodos de Laboratório aplicados à clínica – Técnica e interpretação**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2001. p. 4.1-4.16.

LINDER, M. W.; VALDES JR, R. Mechanism and elimination of aspirin-induced interference in Emit II d.a.u. assays. **Clinical Chemistry**, v. 40, n. 80, p. 1512-1516, 1994.

LITWIN, M. S.; GRAHAM, S. D. False-positive hematuria. **JAMA: The Journal of American Medical Association**, v. 254, n. 13, p. 1724, oct. 1985.

LYON, M. E. et al. A preliminary evaluation of the interaction between urine specific gravity and leukocyte esterase using Bayer Multistix ® and the Clinitek® 500. **Clinical Biochemistry**, v. 36, p. 579-582, 2003.

MA, C. et al. Studies on analytical method for 10 drugs of abuse in urine using HPLC. **Yao Xue Xue Bao**, v. 33, n. 10, p. 764-767, 1998.

MAK, L. T. et al. Protective effects of sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells. **Biochemical Pharmacology**, v. 40, n. 9, p. 2169-2175, nov. 1990.

MARQUES, H. M.; VOSTER, K.; EGAN, T. J. The interaction of the heme-octapeptide, N-acetylmicroperoxidase-8 with antimalarial drugs: solution studies and modeling by molecular mechanisms methods. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 64, p. 7-23, 1996.

BALD, M. et al. Ciprofloxacin-induced acute renal failure in a patient with cystic fibrosis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 20, n. 3, p. 320-321, mar. 2001.

MARTINELLO, F.; SILVA, E. L. Ascorbic acid interference in the measurement of serum biochemical parameters: In vivo and in vitro studies. **Clinical Biochemistry**, v. 39, p. 396-403, 2006.

McAULIFFE, A. V. et al. Administration of ascorbic acid and an aldose reductase inhibitor (tolrestat) in diabetes: effect on urinary albumin excretion. **Nephron**, v. 80, n. 3, p. 277-284, 1998.

McBRIDE, L. J. **Textbook of Urinalysis and Body Fluids**. Philadelphia: Lippincott, 1998.

McCROSSIN, T.; ROY, L. P. Comparison of hydrometry, refractometry, osmometry and Ames N-Multistix SG in estimation of urinary concentration. **Australian Paediatric Journal**, v. 21, p. 185-188, 1985.

McDUE, J. D.; GAL, P.; PEARSON, R. C. Interference of new penicilins and cephalosporins with urine glucose monitoring tests. **Diabetes Care**, v. 6, n. 5, p. 504-505, 1983.

MENSHIKOVA, E. V.; SALAMA, G. Cardiac ischemia oxidizes regulatory thiols on ryanodine receptors: captopril acts as a reducing agent to improve Ca^{2+} uptake by ischemic sarcoplasmic reticulum. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 36, n. 5, p. 656-668, nov. 2000.

MITSCHER, L. A. Antibiotics and Antimicrobial Agents. In: FOYE, W. O.; LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. **Principles of Medicinal Chemistry**. 5. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002. Cap. 34, p. 829.

MOFFAT, A. C.; OSSELTON, M. D.; WIDDOP, B. **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons – in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material**. 3. ed. v. 2, part 1. London – Chicago: Pharmaceutical Press, 2004.

MOFFETT, B. S.; ROSENSTEIN, B. J.; MOGAYZEL, M. P. J. Ciprofloxacin-induced renal insufficiency in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 2, p. 152-154, 2003.

MONTAGNAC, R. et al. Lés insuffisances rénales aiguës aux quinolones. Revue générale à propôs d'une observation avec cristallisation liée à la ciprofloxacine. **Néphrologie & Thérapeutique**, v. 1, p. 44-51, 2005.

MOTTA, V. T. **Bioquímica clínica para o laboratório: princípios e interpretações**. 4.ed. Porto Alegre: Editora médica Missau; São Paulo: Robe editorial, EDUCS- Caxias do Sul, 2003.

MOUSSE, D. M.; BRIETZIG, E. G.; GRANADO, V. M. **Metodologia utilizada para realização do exame de urina de rotina no estado de Santa Catarina**. 2002. Monografia – Curso de Especialização em Ciências do Laboratório Clínico, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

NAKASHIMA, E. et al. Interference by glicazide in the glucose oxidase/peroxidase method for glucose assay. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 30, p. 149-152, 1995.

NANJI, A. A.; POON, R.; HINBERG, I. Interference by cephalosporins with creatinine measuremet by desk-top analysers. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 33, n. 4, p. 427-429, 1987.

NAPOLI, C. et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. **American Heart Journal**, v. 148, n. 1, july 2004.

NIGRIS, F. et al. Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce susceptibility of plasma LDL to in vitro oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice. **International Journal of Cardiology**, v. 81, p. 107-115, 2001.

PENDERS, J.; FIERIS, T.; DELANGHE, J. R. Quantitative evaluation of urinalysis test strips. **Clinical Chemistry**, v. 48, n. 12, p. 2236-2241, 2002.

POON, R.; HINBERG, I. One-step elimination of interference of free-sulfhydryl-containing drugs with Chemstrip ketone readings. **Clinical Chemistry**, v. 36, n. 8, p. 1527-1528, 1990.

PRAMATAROV, K. D. Drug-induced lupus erythematosus. **Clinics in Dermatology**, v. 16, p. 367-377, 1998.

PRUDEN, E. L.; SIGGAARD-ANDERSEN, O.; TIETZ, N. W. Gases e pH do sangue. In: BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R. **Tietz. Fundamentos de Química Clínica**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 1998. Cap. 29. p. 495-500.

RACHID, J. et al. Densimetria urinária por três métodos – estudo comparativo e melhor estimativa. **Revista Brasileira de Patologia Clínica**, v. 25, n. 1, p. 14-19, 1989.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

RAVEL, R. **Laboratório clínico. Aplicações clínicas dos dados laboratoriais**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

ROBERGE, R. J. et al. Glyburide-ciprofloxacin interaction with resistant hypoglycemia. **Annals of Emergency Medicine**, v. 36, n. 2, p.160-163, aug. 2000.

ROBERTSON W.G.; SCURR D. S. Prevention of ascorbic acid interference in the measurement of oxalic acid in urine by ion-chromatography. **Clinica Chimica Acta**, v. 140, n. 1, p. 97-99, 1984.

ROESSINGH, A. S. B.; DRUKKER, A.; GUIGNARD, J. P. Dipstick measurement of urine specific gravity are unreliable. **Archives of Disease in Childhood**, v. 85, p. 155-157, 2001.

ROLLINS, D. E.; JENNISON, T. A.; JONES, G. Investigation of interference by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in urine tests for abused drugs. **Clinical Chemistry**, v. 36, n. 4, p. 602-606, 1990.

ROMANELLI, F.; SMITH, K. M.; HOVEN, A. D. Chloroquine and hydroxychloroquine as inhibitors of human immunodeficiency virus (HIV-1) activity. **Current Pharmaceutical Design**, v. 10,. N. 21, p. 2643-2648, aug. 2004.

ROTLATT, M. D.; KODA-KIMBLE, M. A. Review of drugs interference with urine glucose tests. **Diabetes Care**, v. 10, n. 1, p. 103-110, 1987.

ROUTH, J. I.; PAUL, W. D. Assessment of interference by aspirin with some assays commonly done in the clinical laboratory. **Clinical Chemistry**, v. 22, p. 837-842, 1976.

ROVARIS, M. L. et al. Estudo comparativo entre as metodologias refratômetro e tiras reativas na determinação da densidade urinária. In: FARMAPOLIS 2001 (X Congresso Estadual de Farmacêuticos e Bioquímicos; VIII Congresso Catarinense de Farmacêuticos e Bioquímicos; II Encontro de Farmacêuticos e Bioquímicos do Mercosul), 10., 2001, Florianópolis. **Anais...** Florianópolis: Sindicato do Farmacêuticos no estado de Santa Catarina, 2001. p. 011.

SACKS, D. B. Glicídeos. In: BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R. **Tietz. Fundamentos de Química Clínica**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 1998. Cap. 21. p. 345-354.

SAMANIDOU, V. F.; EVAGGELOPOULOU, E. N.; PAPADOYANNIS, I. N. Simultaneous determination of quinine and chloroquine anti-malarial agents in pharmaceutical and biological fluids by HPLC and fluorescence detection. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 38, p. 21-28, 2005.

SCHOENFELD, N.; MAMET, R. Interference of ofloxacin with determination of urinary porphyrins. **Clinical Chemistry**, v. 40, n. 3, p. 417-419, 1994.

SELTZER, H. S. Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 18, n. 1, p. 163-183, 1989.

SEMENIUK, H.; CHURCH, D. Evaluation of the leukocyte esterase and nitrite urine dipstick screening tests for detection of bacteriuria in women with suspected uncomplicated urinary tract infections. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 37, n. 9, p. 3051-3052, 1999.

SHAPIRO, T. A.; GOLDBERG, D. E. Chemotherapy of protozoal infections. Malaria. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman's – The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11. th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2006. Cap. 39. p. 1038-1039.

SHER, P. P. Drug interferences with clinical laboratory tests. **Drugs**, v. 24, p. 24-63, 1982.

SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica (para as ciências do comportamento)**. São Paulo: McGraw-Hill, 1975.

SIEST, G.; DAWKINS, S. J.; GALTEAU, M. M. Drug effects on clinical laboratory tests. **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis**, v. 1, n. 3, p. 247-257, 1983.

SILVA-COLOMBELI, A. S.; FALKENBERG, M. Análise comparativa das bulas de duas marcas de tiras reagentes utilizadas em urinálise. In: Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, 39., 2005, Florianópolis. **Anais...** São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, 2005.

SILVA, E. L. et al. Avaliação da interferência do ácido ascórbico nas reações para a detecção de glicose e hemoglobina urinárias. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 32, n. 1, p.15-20, 2000.

SILVA, T. H. A. et al. Estudo de modelagem molecular de complexos ferriprotoporfirina-IX e quinolinocarbinolaminas antimaláricas: proposta de um farmacóforo. **Química Nova**, v. 28, n. 2, p. 244-249., 2005.

SILVERMAN, L. M.; CHRISTENSON, R. H. Aminoácidos e proteínas. In: BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R. **Tietz. Fundamentos de Química Clínica**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 1998. Cap. 18. p. 269-274.

SIMÃO, C.; STONE, R.; ALMEIDA, M. Insuficiência renal associada a infecção por *Plasmodium falciparum*. **Acta Médica Portuguesa**, v. 16, p. 93-95, 2003.

SMITH, K. M.; LOMAESTRO, B. M. What role do fluoroquinolone antimicrobial agents play in cardiac dysfunction and altered glycemic control? **Journal of Pharmacy Practice**, v. 16, n. 5, p. 349-360, 2003.

SONNTAG, O.; SCHOLER, A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 38, p. 376-385, 2001.

STEINHILBER, D.; SCHUBERT-ZSILAVECZ, M.; ROTH, H. J. **Medizinische chemie: targets und arzneistoffe**. Stuttgart: Deutscher Apotheker, 2005.

STRASINGER, S. K. **Uroanálise e Fluidos Biológicos**, 3. ed. São Paulo: Premier, 1996. p. 1-75.

SULIVAN-JR, D. J. et al. A common mechanism for blockade of heme polymerization by antimalarial quinolines. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 47, p. 31103-31107, 1998.

SWAIN, R. R.; BRIGGS, S. L. Positive interference with the Jaffe reaction by cephalosporin antibiotics. **Clinical Chemistry**, v. 23, n. 7, p. 1340-1342, 1977.

SYED, A. A.; KHATOON, B. A.; SILWADI, M. F. New reagents for detection of faecal occult blood. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 24, p. 581-586, 2001.

SYED, A. A.; SILWADI, M. F.; KHATOON, B. A. Detection and diagnosis of blood in feces and urine: an overview. **Clinica Chimica Acta**, v. 318, p. 1-17, 2002.

TADANO, J.; NIWA, M.; HINOHARA, S. Drug-induced false positive tests for protein in urine specimens from the automated multiphasic health testing services of Tokai University Hospital. **Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine**, v. 3, n. 4, p. 205-214, 1978.

TAYLOR, R. L.; MACHACEK, D.; SINGH, R. J. Validation of a high-throughput liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for urinary cortisol and cortisone. **Clinical Chemistry**, v. 48, n. 9, p. 1511-1519, 2002.

THE JAPANESE PHARMACOPOEIA. 14th ed. (2001) English version. Disponível em: jpdb.nihs.go.jp/jp14e

TREITINGER, A. et al. Avaliação de tiras reagentes utilizadas na análise de urina para os parâmetros proteínas, glicose e hemácias. **Revista Laes & Haes**, p. 154-168, 1999.

TÜRCK, D.; HEINZEL, G.; LUIK, G. Steady-state pharmacokinetics of lithium in healthy volunteers receiving concomitant meloxicam. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 50, p. 197-204, 2000.

VESTERGAARD, P. et al. Lithium treatment and kidney function. A survey of 237 patients in long-term treatment. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 60, n. 5, p. 504-520, 1979.

VIZCAÍNO, I. R.; RIBÓ, F. A.; SOLÉ, R. G. Interferências en el análisis de orina com tiras multirreativas. **Química Clínica**, v. 19, n. 1, p. 34-40, 2000.

VOSTERS, O.; NÈVE, J. Inhibitory effects of thiol-containing drugs on erythrocyte oxidative damages investigated with an improved assay system. **Talanta**, v. 57, p. 595-600, 2002.

VOSWINCKEL, P. From uroscopy to urinalysis. **Clinica Chimica Acta**, v. 297, p. 5-16, 2000.

WAH, D. T.; WISES, P. K.; BUTCH, A. W. Analytic performance of the iQ200 automated urine microscopy analyser and comparison with manual counts using Fuchs-Rosenthal cell chambers. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 123, n. 2, p. 290-296, feb. 2005.

WANG, L. et al. Methimazole-induced lupus erythematosus: a case report. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 36, p. 278-281, 2003.

WARREN, S. E. False-positive urine ketone test with captopril. **The New England Journal of Medicine**, v. 33, v.17, p. 1003-1004, oct 1980.

WEAVER, M. R.; GIBB, I. Urinalysis for blood: Questionable interpretation of reagent strip results. **Clinical Chemistry**, v. 29, n. 2, p. 401-402, 1983.

WEBER, J. A.; VAN ZANTEM, A. P. Interferences in current methods for measurements of creatinine. **Clinical Chemistry**, v. 37, n. 5, p. 695-700, 1991.

WHELTON, A.; WATSON, A. J.; ROCK, R. C. Metabólitos nitrogenados e função renal. In: BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R. **Tietz. Fundamentos de Química Clínica**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 1998. Cap. 32. p. 552-572.

WILSON, L. A. Urinalysis. **Nursing Standard**, v. 19, n. 35, p. 51-54, may 2005.

YAMANE, N.; SAKAMOTO, F.; MATSUURA, F. Quantification of urinary glucose and protein with test-strips through reflectometric analysis. **Clinical Biochemistry**, v. 21, p. 271-275, oct. 1988.

YOSSELSSON-SUPERSTINE, S.; SINAI, Y. Drug interference with urine protein determination. **Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry**, v. 24, n. 1, p. 103-106, 1986.

YOUNG, D. S. **Effects of drugs on clinical laboratory tests**. Volume one: Listing by test. 4th ed. Washington: AACC, 1995.

YOUNG, D. S. Effects of drugs on clinical laboratory tests. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 34, p. 579-581, 1997.

YOUNG, D. S. **Effects of drugs on clinical laboratory tests**. Volume one: Listing by test. 5th ed. Washington: AACC, 2000.

ZURITA, J. L. et al. Ecotoxicological evaluation of the antimalarial drug chloroquine. **Aquatic Toxicology**, v. 75, p. 97-107, 2005.

ZWEIG, M. H.; JACKSON, A. Ascorbic acid interference in reagent-strip reactions for assay of urinary glucose and hemoglobin. **Clinical Chemistry**, v. 32, n. 4, p.674-677, 1986.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Meu nome é Adriana Scotti da Silva Colombeli e estou desenvolvendo a pesquisa Avaliação do potencial de interferência analítica de fármacos na análise química do Exame de Urina, com o objetivo de avaliar possíveis interferências analíticas de fármacos nos resultados dos exames de urina. Este estudo é necessário porque a presença de fármacos em amostras de urina e sangue pode levar a falsos resultados na determinação de diversos analitos de importância no diagnóstico e monitoramento de patologias. Tendo em vista ser o exame de urina muito solicitado pelos médicos, tanto em caráter de rotina, quanto em variadas patologias. Como existem poucos estudos de interferência em análises de urina considerou-se importante estudar possíveis interferências. Serão realizadas coletas de urina em frascos próprios, com prévia higienização e desprezo do primeiro jato da amostra. Posteriormente esta amostra será misturada às amostras de urina de outros voluntários, obtendo assim um “pool” de amostras para realização do estudo. Isto não traz qualquer risco e você estará contribuindo para a garantia da qualidade de exames laboratoriais. Se você tiver alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato pelo telefone (48) 331.9113, ramal 210. Se você estiver de acordo em participar, posso garantir que as informações fornecidas serão confidenciais (ou material coletado) e só serão utilizados neste trabalho.

Assinaturas:

Pesquisador principal _____

Pesquisador responsável _____

Eu, _____, fui esclarecido sobre a pesquisa Avaliação do potencial de interferência analítica de fármacos na análise química do Exame de Urina e concordo que meus dados sejam utilizados na realização da mesma.

Assinatura: _____ RG: _____

Telefone: _____ e-mail: _____

Florianópolis, SC, ____ de ____ de ____.